



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**« Η ΥΠΑΡΞΗ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΕΣ
ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΔΥΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ »**

Λιαπής Νεκτάριος Μάριος
Ειδικός Ρευματολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κατσιάρη Χριστίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας - Ρευματολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Μπόγδανος Δημήτριος, Καθηγητής Παθολογίας – Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2025



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

**« THE EXISTANCE OF CELIAC DISEASE IN PATIENTS
WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND
POSSIBLE CORRELATIONS BETWEEN THE TWO
DISEASES »**

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	4
Abstract.....	5
Εισαγωγή.....	6
1.Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος.....	8
1.1.Ορισμός.....	8
1.2.Ιστορική αναδρομή.....	8
1.3.Επιδημιολογία.....	9
1.4.Παθογένεια.....	11
1.5.Συμπτωματολογία.....	20
1.6.Διάγνωση.....	23
1.7.Θεραπεία.....	26
1.8.Συσχετίσεις του Σ.Ε.Λ. με άλλα νοσήματα.....	27
2.Κοιλιοκάκη.....	28
2.1.Ορισμός.....	28
2.2.Ιστορική αναδρομή.....	28
2.3.Επιδημιολογία.....	28
2.4.Παθογένεια.....	30
2.5.Συμπτωματολογία.....	33
2.6.Διάγνωση.....	34
2.7.Θεραπεία.....	36
2.8.Συσχετίσεις της κοιλιοκάκης με άλλα νοσήματα.....	37
3.Σκοπός.....	38
4.Μεθοδολογία έρευνας-Πλυθισμός.....	38
5.Αποτελέσματα.....	41
6.Συζήτηση.....	45
7.Συμπεράσματα.....	52
Βιβλιογραφία.....	53

Περίληψη

Υπόβαθρο: Η κοιλιοκάκη είναι ανοσολογικά επαγόμενη διαταραχή που επηρεάζει το λεπτό έντερο. Εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με γενετικούς παράγοντες και τα τελευταία χρόνια παρουσιάζει αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης σε παγκόσμια κλίμακα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι υψηλότερος μεταξύ ασθενών με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (Σ.Ε.Λ.) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Σκοπός: Στην παρούσα περιγραφική ανασκόπηση διερευνάται η συσχέτιση μεταξύ της κοιλιοκάκης και του Σ.Ε.Λ.

Μεθοδολογία: Έγινε αναζήτηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων "pubmed", "scopus" και "google scholar" από 1 Ιανουαρίου 1982 μέχρι 1 Οκτωβρίου 2024. Συνολικά προέκυψαν 2972 άρθρα, εκ των οποίων 74 εξετάστηκαν σε πλήρες κείμενο και τελικά 16 συμπεριελήφθησαν στην παρούσα περιγραφική ανασκόπηση. Αρχικά εκτιμήθηκε ο επιπολασμός της ιστολογικά επιβεβαιωμένης κοιλιοκάκης στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Στη συνέχεια εξετάστηκε ο επιπολασμός των αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ.

Αποτελέσματα: Συνολικά, 16 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, εκ των οποίων 12 συμπεριελήφθησαν στην εκτίμηση του επιπολασμού της ιστολογικά επιβεβαιωμένης κοιλιοκάκης. Από συνολικά 1314 ασθενείς με Σ.Ε.Λ., 17 είχαν κοιλιοκάκη, τεκμηριωμένη με βιοψία, δίνοντας εκτιμώμενο ποσοστό 1,2%. Τις προδιαγραφές για την εκτίμηση του επιπολασμού των αυτοαντισωμάτων της κοιλιοκάκης στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. πληρούσαν 15 μελέτες. Συνολικά ανάμεσα σε 1189 ασθενείς με Σ.Ε.Λ., οι 122 από αυτούς βρέθηκαν θετικοί για κάποιο αντίσωμα δίνοντας εκτιμώμενο ποσοστό 10,2 %. Σημειώνεται σημαντική απόκλιση μεταξύ των ευρημάτων κάθε μελέτης.

Συμπεράσματα: Η παρούσα ερευνητική ανασκόπηση διαπίστωσε ότι το 1,2% των ασθενών με Σ.Ε.Λ. πάσχουν από ιστολογικά επιβεβαιωμένη κοιλιοκάκη, ποσοστό το οποίο είναι υψηλότερο σε σχέση με την συχνότητα εμφάνισης της νόσου στον γενικό πληθυσμό. Λόγω της σημαντικής απόκλισης των ευρημάτων μεταξύ των διαφορετικών μελετών, δεν μπορεί να υποστηρίξει τον έλεγχο ρουτίνας για κοιλιοκάκη στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Παρόλα αυτά οι εν λόγω διαφορές αναδεικνύουν ερευνητικό κενό που χρήζει περαιτέρω μελέτης.

Λέξεις κλειδιά: Σ.Ε.Λ., κοιλιοκάκη, αυτοαντισώματα, επιπολασμός

Abstract

Background: Celiac disease is an immune-mediated disorder that affects the small intestine. It shows a strong association with genetic factors and has an increasing prevalence globally in recent years. There is evidence that the prevalence of the disease is higher among patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) compared to the general population.

Objective: This narrative review investigates the correlation between celiac disease and SLE.

Methods: A thorough search was conducted in the databases "PubMed," "Scopus," and "Google Scholar" from January 1, 1982, to October 1, 2024. A total of 2,972 articles were identified, of which 74 were reviewed in full text, and ultimately 16 were included in this review. Initially, the prevalence of biopsy verified celiac disease among patients with SLE was assessed. The prevalence of autoantibodies related to celiac disease in patients with SLE was estimated subsequently.

Results: Overall, 16 studies met the inclusion criteria, of which 12 were included in the assessment of histologically confirmed celiac disease. Out of a total of 1314 patients with SLE, 17 had celiac disease, confirmed by biopsy, yielding a rate of 1.2%. The criteria for assessing the prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with SLE were met by 15 studies. Among 1189 patients with SLE, 122 were found to be positive for any autoantibody, resulting in a rate of 10.2%.

Conclusions: This review identified that 1.2% of patients diagnosed with SLE have biopsy verified celiac disease, a percentage that exceeds the prevalence of the disease found in the general population. Due to significant discrepancy in findings among different studies, routine screening for celiac disease in patients with S.L.E. cannot be supported. Nonetheless, these differences highlight the necessity for further investigation into the relationship between the two disorders.

Key words: SLE, celiac disease, autoantibodies, prevalence

Εισαγωγή

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (Σ.Ε.Λ.) και η κοιλιοκάκη αποτελούν δύο καλώς περιγεγραμμένα νοσήματα που έχουν αποτελέσει αντικείμενο ενδελεχούς έρευνας από την ιατρική επιστήμη στην πορεία του χρόνου . Ωστόσο τα τελευταία χρόνια παρουσιάζουν αυξανόμενο επίπολασμό παγκοσμίως αφενός λόγω της επαγρύπνησης των ιατρών πλέον για τις ασθένειες αυτές και αφετέρου λόγω της δυνατότητας έγκαιρης διάγνωσης τους ως συνέπεια της εμφάνισης και ενσωμάτωσης νέων μεθόδων έρευνας και τεχνολογίας στην ιατρική επιστήμη.(Lupu, 2023)

Από τη μία πλευρά, ο Σ.Ε.Λ. αποτελεί συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που προσβάλλει κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ο επιπολασμός της νόσου σε παγκόσμιο επίπεδο υπολογίζεται στο 0,1% και η αιτιολογία της παραμένει ασαφής. Ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται τόσο γενετικά όσο και περιβαλλοντικά αίτια όπως η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, ορμονολογικοί παράγοντες, λοιμώξεις, διάφορα φάρμακα. Η νόσος μέσω των επιπλοκών της είναι δυνατόν να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και την καθημερινότητα τους ενώ σχετίζεται με υψηλή θνητότητα. Έχει συσχετιστεί επίσης με την εμφάνιση άλλων αυτοάνοσων διαταραχών όπως το σύνδρομο Sjogren, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Τα περισσότερα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού είναι δυνατόν να προσβληθούν με εμφάνιση εκδηλώσεων από το δέρμα, τις αρθρώσεις και τους οφθαλμούς αλλά και από ζωτικά όργανα όπως είναι τα νεφρά, η καρδιά και οι πνεύμονες. Η προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος είναι επίσης πιθανή και περιλαμβάνει δυνητικά απειλητικές για τη ζωή εκδηλώσεις (εντερίτιδα, παγκρεατίτιδα, χολοκυστίτιδα) οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή ισχαιμία, ανεπάρκεια ή/και διάτρηση των προσβαλλόμενων οργάνων αν δεν αναγνωριστούν εγκαίρως.(Kiriakidou , 2020)

Από την άλλη πλευρά , η κοιλιοκάκη, είναι μια χρόνια αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από δυσανεξία στη γλουτένη, μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στο σιτάρι, το κριθάρι και τη σίκαλη και επηρεάζει τον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου σε γενετικά προδιατεθειμένους ασθενείς. Η βλάβη λοιπόν που προκαλείται στο εσωτερικό τοίχωμα του λεπτού εντέρου από την έκθεση στη γλουτένη, μπορεί να οδηγήσει σε δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών και σε μια σειρά από συμπτώματα. Αναμεσα σε αυτά περιλαμβάνονται κοιλιακό άλγος, αίσθημα μετεωρισμού, χρόνια διαρροϊκό σύνδρομο, απώλεια βάρους και υποθρεψία. Αξίζει να σημειωθεί ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών μπορεί να παραμένουν ασυμπτωματικοί. Είναι δυνατόν επίσης εξωεντερικά συμπτώματα να κάνουν την εμφάνισή τους πολλά από τα οποία είναι κοινά με συμπτώματα που παρουσιάζουν ασθενείς που πάσχουν από Σ.Ε.Λ., όπως αναιμία, αρθραλγίες, δερματικό εξάνθημα, νευροπάθεια και οστεοπόρωση (Caio, 2019).

Η εμφάνιση κοιλιοκάκης, έχει συσχετιστεί κι αυτή βιβλιογραφικά με διάφορες άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. Ανάμεσα σε αυτές περιλαμβάνονται η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 , τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (Yuan, 2023), τα αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος και τα νοσήματα του συνδετικού ιστού όπως το σύνδρομο Sjögren και η συστηματική σκλήρυνση (Beas, 2024). Μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων κλινικών περιστατικών και κάποιες κλινικές μελέτες θέτουν την υπόνοια πιθανής συσχέτισης μεταξύ κοιλιοκάκης και Σ.Ε.Λ. (Sotoodeh, 2024). Η αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των συμπτωμάτων ανάμεσα στις δύο νοσολογικές οντότητες αποτελεί συγχυτικό παράγοντα για την αναγνώριση της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Ο πραγματικός επιπολασμός της νόσου στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. παραμένει άγνωστος ενώ κατά πόσο τελικά πρόκειται για μία αληθή συνύπαρξη αποτελεί ακόμα αντικείμενο αμφισβήτησης λόγω έλλειψης ικανού αριθμού κλινικών μελετών και δεδομένων.

1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ (Σ.Ε.Λ.)

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (Σ.Ε.Λ.) αποτελεί πρότυπη, συστηματική χρόνια αυτοάνοση πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από την απώλεια ανοχής στα πυρηνικά αντιγόνα του οργανισμού, παθολογικές αντιδράσεις των Β και Τ λεμφοκυττάρων, και εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων σε διάφορα όργανα- στόχους. Πρόκειται για μια πάθηση με μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά την προσβολή οργάνων αλλά και όσον αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η παθογένεια της νόσου είναι εξαιρετικά περίπλοκη. Παρά την εντατική ερευνητική προσπάθεια ετών, η αιτιολογία του Σ.Ε.Λ. παραμένει αδιευκρίνιστη, και θεωρείται ότι προκύπτει από τις αλληλεπιδράσεις γενετικών, επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.(Tsokos, 2011).

1.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο Έλληνας ιατρός Ιπποκράτης (460-375 π.Χ.) ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τις δερματικές εκδηλώσεις μιας ασθένειας, αποκαλώντας την "έρπης εσθιόμενος", από το ελληνικό ρήμα που σημαίνει κατατρώγω". Περισσότερους από 15 αιώνες αργότερα, ο Παράκελσος, ήταν πιθανώς ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο "λύκος" για να περιγράψει ένα εξάνθημα που έμοιαζε με δάγκωμα λύκου. Ο Biett το 1833 ήταν στην πραγματικότητα ο πρώτος που ονόμασε την ασθένεια "ερυθηματώδη λύκο". Ενδιαφέρον είναι ότι ο μαθητής του Biett, ο Cazenave, περιέγραψε την προτίμηση της ασθένειας σε νέες γυναίκες. Τέλος, ο Sir William Osler (1849-1919) χρησιμοποίησε τη φράση "συστηματικός ερυθηματώδης λύκος" αναγνωρίζοντας ότι πρόκειται για μια συστηματική πάθηση (Smith,1988).

Δεν ήταν μέχρι το 1901, όταν ο Paul Ehrlich περιέγραψε την έννοια της αυτοανοσίας, χρησιμοποιώντας τον όρο "horror autotoxicus" θέλοντας να επισημάνει ότι ουσιαστικά πρόκειται για "αυτοκαταστροφή" του οργανισμού. Μετά από την περίοδο 1915-45, όπου η ιδέα της αυτοανοσίας δεν είχε απήχηση (περίοδος γνωστή και ως «έκλειψη της αυτοανοσίας»), ένα σημαντικό βήμα για την προσέγγιση της ανοσολογικής φύσης της νόσου έγινε το 1948 από τον Hargraves, ο οποίος ανακάλυψε το κύτταρο Lupus Erythematosus cell- LE cell, δηλαδή ένα ουδετερόφιλο ή μακροφάγο με ειδική μορφολογία λόγω της φαγοκυττάρωσης πυρηνικών υπολειμμάτων (Hargraves ,1969). Η ανακάλυψη των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) που ακολούθησε, συνέδεσε τον Σ.Ε.Λ. ακόμη περισσότερο με την αυτοανοσία. Στη συνέχεια, η έννοια της ανοχής, δηλαδή η μη ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ουσίες , ιστούς που θα μπορούσαν να προκαλέσουν ανοσολογική αντίδραση ενισχύθηκε ακόμη πιο πολύ. Σημειωτέον ότι την περίοδο αυτή η ανοσολογία «δεν

γνώριζε» ακόμη τα Β λεμφοκύτταρα, τη θυμική παραγωγή Τ λεμφοκυττάρων, το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας, τα δενδριτικά κύτταρα, την αντιγόνο- παρουσίαση ή τις κυτταροκίνες (Mackay, 2008). Από το 1946, πολλές μελέτες διεξήχθησαν σε αυτούς τους τομείς μέχρι να φτάσουμε στο σήμερα.

1.3.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο Σ.Ε.Λ. θεωρείται σπάνια ασθένεια. Παγκοσμίως ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται 5,1 ανά 100.000 άτομα και η επίπτωση 43,7 ανά 100.000 άτομα. Πρέπει να αναφερθεί ωστόσο πως υπάρχει μεγάλη ετερογένεια ανάμεσα στις μελέτες σχετικά με την εμφάνιση της νόσου. Ενδεικτικά, σε μελέτες που διεξήχθησαν σε όλο τον κόσμο τις τελευταίες δεκαετίες, ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται από 15,8 έως 108,92 ανά 100.000 άτομα και η επίπτωση από 1,4 έως 15,1 ανά 100.000 άτομα (Carter, 2016).

Υψηλότερη συχνότητα της ασθένειας καταγράφεται στις μη Καυκάσιες φυλές, όπως Αφροαμερικανούς, Αμερικανούς, Ισπανούς και Ασιάτες. (Lau, 2006). Αρκετές μελέτες πιστοποιούν ότι ο Σ.Ε.Λ είναι πιο κοινός στους ασθενείς που ανήκουν στη μαύρη φυλή με 5 έως 9 φορές μεγαλύτερη επίπτωση και 2 έως 3 φορές μεγαλύτερο επιπολασμό αλλά και σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες όπως οι Νοτιοανατολικοί και Ανατολικοί Ασιάτες.(Williams, 2016). Επιπλέον, οι Νοτιοανατολικοί και Ανατολικοί Ασιάτες ασθενείς με Σ.Ε.Λ. καθώς και εκείνοι που χαρακτηρίζονται ως ισπανικής καταγωγής, παρουσιάζουν πιο σοβαρή νόσο, υψηλότερη ενεργότητα και φορτίο νόσου, καθώς και περισσότερες επιπλοκές. Χαρακτηριστικά ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων φαίνεται να είναι υψηλότερος στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ που ανήκουν στη μαύρη φυλή σε σύγκριση με τους λευκούς (Ugarte-Gil, 2016). Το ποσοστό θνητότητας διαφέρει επίσης όντας υψηλότερο ανάμεσα στους ασθενείς που ανήκουν στη μαύρη φυλή. Οι αυξημένος γενετικός κίνδυνος σε συνδυασμό με λόγους, όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η δυνατότητα πρόσβασης των ασθενών στο σύστημα υγείας και η συμμόρφωση με την αγωγή, αποτελούν παράγοντες που πιθανώς να συμμετέχουν στη διαμόρφωση των διαφορών αυτών.

Σε αυτό το σημείο είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι πριν από τη δεκαετία του '80, οι ασθένειες του συνδετικού ιστού θεωρούνταν σπάνιες στους ανθρώπους που ανήκαν στη μαύρη φυλή. Στη συνέχεια όμως, όπως προαναφέρθηκε, οι μελέτες έδειξαν ότι οι άνθρωποι στην Ευρώπη και την Αμερική που ανήκουν στη μαύρη φυλή εμφανίζουν πιο συχνά Σ.Ε.Λ. σε σύγκριση με τους ευρωπαίους ή Αμερικανούς κάτοικους που ανήκουν στην λευκή φυλή. Έτσι διατυπώθηκε η υπόθεση ότι υπάρχει αύξηση της εμφάνισης του Σ.Ε.Λ. στους ανθρώπους αφρικανικής καταγωγής όταν δεν ζουν στην Αφρική (Bae, 1998). Οι πιο πρόσφατες μελέτες ωστόσο αμφισβητούν την υπόθεση αυτή,

υποστηρίζοντας ότι η ελαττωμένη συχνότητα της νόσου στην Αφρική δεν πηγάζει από την παρουσία μικρότερου αριθμού ασθενών, αλλά αντανακλά το γεγονός ότι υποδιαγιγνώσκεται, ότι δεν καταγράφεται με συστηματικό τρόπο καθώς και άλλους πρακτικούς ή μεθοδολογικούς παράγοντες (George, 2005). Πράγματι λόγω περιορισμένων βιβλιογραφικών δεδομένων είναι δύσκολο να εκτιμήσει κανείς την πραγματική συχνότητα της ασθένειας στην Αφρικανική ήπειρο.

Ο Σ.Ε.Λ είναι νόσημα πιο συχνό στις γυναίκες με αναλογία γυναίκες προς άνδρες 9 προς 1. Πράγματι όλες οι σχετικές επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν πως η νόσος παρουσιάζει μεγαλύτερη προτίμηση στο γυναικείο φύλο σε σχέση με το ανδρικό (Rees, 2017). Οι λόγοι πίσω από αυτές τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως μέχρι σήμερα. Αυτή η προτίμηση της νόσου στο γυναικείο φύλο ενδεχόμενα σχετίζεται με τις σεξουαλικές ορμόνες, γενετικούς και επιγενετικούς παράγοντες, ακόμα και με τη μικροχλωρίδα του εντέρου (Krasselt, 2017). Επιπλέον, ο χρόνος έναρξης της νόσου, οι κλινικές εκδηλώσεις, οι συννοσηρότητες και γενικά η πορεία της νόσου διαφέρουν μεταξύ ανδρών και γυναικών (Tedeschi, 2013). Για παράδειγμα οι άνδρες ασθενείς με Σ.Ε.Λ. εμφανίζουν πιο απότομη έναρξη των συμπτωμάτων και εκδηλώνουν πιο σοβαρή νόσο με νεφρίτιδα ή ορογονίτιδα. Μερικές μελέτες μάλιστα υποστηρίζουν ότι οι άνδρες αποτελούν μια ξεχωριστή υποκατηγορία ασθενών με Σ.Ε.Λ. με διακριτά χαρακτηριστικά.

Ο Σ.Ε.Λ. μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε ηλικία. Ωστόσο η μεγαλύτερη συχνότητα παρατηρείται κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών χρόνων (Pons-Estel, 2017). Σε πολλές μελέτες καταγράφεται μια περίοδος αιχμής, στη συνέχεια παρατηρείται μείωση και συχνά καταγράφεται εκ νέου μια δεύτερη μικρότερη περίοδος αιχμής. Οι άνδρες ασθενείς με Σ.Ε.Λ. όπως φαίνεται παρουσιάζουν την μέγιστη συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε μεγαλύτερες ηλικίες (5^η με 7^η δεκαετία) σε σύγκριση με τις γυναίκες ασθενείς (Rees, 2017). Ο παιδιατρικός Σ.Ε.Λ. αποτελεί περίπου το 10-20% όλων των περιπτώσεων (Kamphuis, 2010). Σε αντιστοιχία με τους ενήλικες, οι Καυκάσιοι παιδιατρικοί ασθενείς νοσούν λιγότερο συχνά και παρουσιάζουν λιγότερο σοβαρή νόσο. Επιπλέον, τα παιδιά παρουσιάζουν πιο συχνά νεφρική προσβολή και νευρολογική σημειολογία σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Οι αιματολογικές εκδηλώσεις (αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία) είναι επίσης πιο συχνές σε ασθενείς με Σ.Ε.Λ. από την παιδική ηλικία. Αντίθετα, η φωτοευαισθησία, οι πνευμονικές εκδηλώσεις και το Raynaud είναι πιο συχνές στους ενήλικες (Bundhun, 2017). Τέλος, τα παιδιά με Σ.Ε.Λ. παρουσιάζουν υψηλότερη ενεργότητα, και συνολικό φορτίο νόσου συγκριτικά με τους ενήλικες. Από την άλλη, ο Σ.Ε.Λ. όψιμης εμφάνισης ορίζεται όταν η νόσος εμφανίζεται σε ηλικία άνω των 50 ετών. Η νόσος σε αυτή την ηλικιακή ομάδα παρουσιάζεται με άτυπο τρόπο, με άτυπα συμπτώματα, λιγότερο ειδικές εκδηλώσεις και ως εκ τούτου εκτιμάται ότι σχετικές περιπτώσεις μπορεί να παραμένουν αδιάγνωστες σε μεγαλύτερο βαθμό. Η νεφρική προσβολή είναι λιγότερο συχνή, και η συνολική ενεργότητα της νόσου είναι συνήθως πιο χαμηλή. Ωστόσο, η συνολική έκβαση είναι χειρότερη, πιθανώς λόγω της γήρανσης, και των λοιπών

συννοσηρότητων που παρουσιάζουν οι ασθενείς σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες. Μάλιστα η ηλικία έναρξης της νόσου άνω των 50 ετών έχει αναφερθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κακής πρόγνωσης για την ασθένεια του Σ.Ε.Λ. (Pons–Estel, 2017).

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες που υποδεικνύουν ότι ο Σ.Ε.Λ. αποτελεί πιο κοινή πάθηση σε αστικά από ότι σε αγροτικά περιβάλλοντα (Song, 2023). Ωστόσο ο ρόλος του καθαυτού τύπου κατοικίας δεν έχει εξεταστεί λεπτομερώς μέχρι σήμερα. Λίγες μελέτες προηγούμενων ετών στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. έχουν αναφέρει απεναντίας υψηλότερη δραστηριότητα της νόσου κατά τη διάγνωση, αυξημένη εμφάνιση νεφρικής προσβολής και κατάθλιψη στις αγροτικές σε σύγκριση με τις αστικές περιοχές, αν και ο χρόνος καθυστέρησης για τη διάγνωση, το συνολικό φορτίο νόσου και η θνησιμότητα δεν παρουσίαζαν αξιοσημείωτες διαφορές. Όπως αναμενόταν, τα ευρήματα από μελέτες, οι περισσότερες από τις οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ετερογενή περιβάλλοντα με τεράστιες ανισότητες, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς από υποβαθμισμένες περιοχές μπορεί να έχουν χειρότερη κλινική πορεία και έκβαση λόγω του χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, του χαμηλού μορφωτικού τους επιπέδου ή της ανεπαρκούς πρόσβασης στην υγειονομική περίθαλψη. Σημειώνεται πως η καθυστέρηση στη διάγνωση και η χειρότερη συμμόρφωση με την φαρμακευτική αγωγή έχει περιγραφεί σε μη λευκούς ασθενείς με Σ.Ε.Λ. που έχουν χαμηλό επίπεδο μόρφωσης. Αξιοσημείωτο είναι ότι η καταγωγή παραμένει ισχυρότερος παράγοντας για την θνητότητα, από το μορφωτικό επίπεδο. Επισημαίνεται επίσης ότι οι ασθενείς με Σ.Ε.Λ. που βρίσκονται κάτω από το όριο της φτώχειας είναι 4 φορές πιο πιθανό να πεθάνουν σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν καλύτερη οικονομική κατάσταση (Carter, 2016). Ορισμένοι ερευνητές έχουν εκφράσει την πεποίθηση ότι οι γενετικοί παράγοντες είναι πιο ισχυροί κατά την έναρξη της ασθένειας, ενώ οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες επηρεάζουν την πορεία της ασθένειας στην πάροδο του χρόνου. Επιπλέον, η έλλειψη χρημάτων έχει συσχετιστεί και με χειρότερη ψυχική υγεία των ασθενών με Σ.Ε.Λ. (Trupin, 2008).

1.4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθογένεια του Σ.Ε.Λ. είναι εξαιρετικά περίπλοκη, όπως έχει ήδη αναφερθεί και περιλαμβάνει διαταραχές στην κάθαρση ανοσοσυμπλεγμάτων και αποπτωτικών κυτταρικών υπολειμμάτων, έντονη ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας με συμμετοχή των υποδοχέων Toll-like (Toll-like receptors - TLRs) και της ιντερφερόνης τύπου I, καθώς και παρουσία αυτοδραστικών B και T λεμφοκυττάρων. Παρά τις εκτενείς ερευνητικές προσπάθειες και τη πρόοδο που έχει επιτευχθεί τις τελευταίες δεκαετίες, η ακριβής αιτιολογία της νόσου παραμένει αδιευκρίνιστη και θεωρείται ότι αποτελεί την συνισταμένη γενετικών, επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

1.4.1.Γενετικοί παράγοντες

Η γενετική βάση στην παθογένεια του Σ.Ε.Λ. γίνεται αντιληπτή από την εμφάνιση του νοσήματος ανάμεσα στα μέλη μιας οικογένειας, και από το υψηλότερο ποσοστό συχνότητας της νόσου στους μονοζυγωτικούς από ότι στους διζυγωτικούς διδύμους (Guerre, 2012).

Η εμφάνιση των νέων μεθόδων γονοτύπησης υψηλής απόδοσης και η τεράστια πρόοδος στην επιστήμη της πληροφορικής οδήγησε στην ανακάλυψη πολλών νέων γενετικών μεταλλάξεων. Κατά την τελευταία δεκαετία, οι μελέτες συσχέτισης ολικού γονιδιώματος (Genome-Wide Association Studies -GWAS) κατάφεραν να προσδιορίσουν χιλιάδες έως εκατομμύρια πολυμορφισμούς ενός νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphisms- SNPs) και ως εκ τούτου πολλαπλούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με πολύπλοκα νοσήματα, σε χιλιάδες άτομα διαφορετικών φυλών.

Όσον αφορά τον Σ.Ε.Λ. μέχρι σήμερα, τέτοιου είδους μελέτες έχουν καταφέρει να αναγνωρίσουν περισσότερους από 60 γενετικούς τόπους (genetic loci) που συσχετίζονται με την ασθένεια. Η περιοχή HLA (Human Leukocyte Antigen) αναγνωρίστηκε ως η ισχυρότερη περιοχή ευπάθειας στο Σ.Ε.Λ., ακόμα και σε καθαυτού άτομα που ανήκουν σε διαφορετικές φυλές. Συγκεκριμένα, κάθε αλληλίο των γονιδίων HLA-DR2 (*DRB11501*) και HLA-DR3 (*DRB10301*) τάξης II διαπιστώθηκε ότι αποδίδει διπλάσιο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου τόσο στους Ευρωπαίους όσο και στους Ασιάτες. Γενετικές μεταλλάξεις επίσης της περιοχής HLA τάξης III, η οποία περιέχει τα γονίδια που σχετίζονται με τη λειτουργία του συμπληρώματος (C) C2, C4A, C4B, CFB και τον TNF (tumor necrosis factor), προδιαθέτουν στην εμφάνιση του νοσήματος. Περίπου 75% των ατόμων με ανεπάρκεια C4 και 25% των ατόμων με ανεπάρκεια C2 αναπτύσσουν Σ.Ε.Λ. ή κάποιο άλλο νόσημα που προσομοιάζει με τον Σ.Ε.Λ., πιθανά εξαιτίας ατελούς κάθαρσης ανοσοσυμπλεγμάτων. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι, η μείωση του αριθμού των αντιγράφων του C4A προδιαθέτει στην εμφάνιση Σ.Ε.Λ. ενώ, η αύξησή τους προσφέρει προστασία απέναντι στο νόσημα. Επίσης, ανεξάρτητα του HLA τάξης II, μία περιοχή μέσα στο γονίδιο MSH5 και ένας SNP στο γονίδιο SKIPV2L του HLA τάξης III διαπιστώθηκε ότι συσχετίζονται με την εμφάνιση της ασθένειας. Ισχυρές περιοχές ευπάθειας αναγνωρίστηκαν και σε περιοχές ανεξάρτητες του HLA, οι περισσότερες από τις οποίες βρίσκονται μέσα ή κοντά σε γονίδια του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτοί οι γενετικοί τόποι συσχετίζονται με την αποδόμηση του DNA, την απόπτωση και την κάθαρση κυτταρικών καταλοίπων (TREX1, DNASE1, ATG5, ATG16L2 και RAD51B), τη λειτουργία ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων (ITGAM και ICAM), την κάθαρση ανοσοσυμπλεγμάτων (FCGR2A/B, CR2, C1Q, C1R/C1S), τη σηματοδότηση TLR και IFN τύπου I (IRF7/PHRF1, IRF5/TNPO3, IRF8, IFIH1 και miR146a), τη σηματοδότηση NFκB (TNIP1, SLC15A4, PRKCB,

IRAK1/MECP2 και UBE2L3), και τη λειτουργία και σηματοδότηση των B και T λεμφοκυττάρων (BLK, LYN, ETS1, ELF1, CIITA/SOCS1, BANK1, IL10, RASGRP3, STAT4, IKZF1, IKZF2, AFF1, CSK, PTPN22, TNFSF4, CD80, IL12A, TCF7, PPP2CA, και PDHX/CD44). Επίσης, διαπιστώθηκαν γενετικοί τόποι που συσχετίζονται με τον Σ.Ε.Λ. χωρίς, όμως, η δράση τους να είναι πλήρως διευκρινισμένη (SMG7, PDK/ABHD6, NMNAT2, JAZF1, XKR6, WDFY4, ARID5B, DHCR7/NADSYN1, SH2B3, PLD2, TET3, GPR19, DRAM1, CXorf21, και PRPS2). Τα ευρήματα αυτά προέκυψαν από μελέτη πολλών ατόμων, διαφορετικής φυλής και αποκάλυψαν ότι η πλειονοψηφία του γενετικού κινδύνου στο Σ.Ε.Λ. είναι κοινή μεταξύ των διαφορετικών εθνοτήτων (Harley, 2008 ; Bentham, 2015 ; Alarcón, 2016). Παρά την πληθώρα των ευρημάτων, οι γενετικές μεταλλάξεις που διαπιστώθηκαν εξηγούν μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό της κληρονομικότητας του Σ.Ε.Λ., αντιστοιχούν σε ένα μικρό ποσοστό της ολικής γενετικής βάσης της ασθένειας και συνεισφέρουν ελάχιστα στον ολικό γενετικό κίνδυνο εμφάνισης του νοσήματος.

1.4.2.Γονιδιακή έκφραση

Η γονιδιακή έκφραση αποτελεί τον ενδιάμεσο φαινότυπο μεταξύ ποικιλομορφίας του DNA και φαινοτυπικής μεταβλητότητας ενός νοσήματος. Είναι κληρονομούμενη, μπορεί να επηρεαστεί τόσο στο μεταφραστικό όσο και στο μετα-μεταφραστικό στάδιο και, παρέχει πληροφορίες για το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στα κύτταρα ή στους ιστούς. Ο ρόλος του περιβάλλοντος στην παθογένεια των νοσημάτων γίνεται φανερός από το ποσοστό ασυμφωνίας μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων. Το περιβάλλον οδηγεί σε επιγενετικά φαινόμενα όπως, μεθυλίωση του DNA/RNA και τροποποίηση των ιστονών, τα οποία σε συνδυασμό με τα microRNAs ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. Συγκρίνοντας τη γονιδιακή έκφραση μεταξύ διαφορετικών καταστάσεων μπορούμε να διαπιστώσουμε τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων και να κατανοήσουμε τα μονοπάτια που επηρεάστηκαν. Η σύγκριση του μοτίβου γονιδιακής έκφρασης των περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων αίματος (peripheral blood mononuclear cells- PBMCs) σε ασθενείς με Σ.Ε.Λ. και σε υγιή άτομα αποκάλυψε διαταραχή στην οδό της ιντερφερόνης τύπου I, η οποία ονομάστηκε «σφραγίδα της ιντερφερόνης» (Baechler, 2003). Όσον αφορά τα CD4+ T λεμφοκύτταρα, τα περισσότερα εκφραζόμενα μετάγραφα διέθεταν υποκινητές με θέσεις δέσμευσης των ρυθμιστικών παραγόντων IRF 3 και 7 (interferon regulatory factor, IRF). Τα B λεμφοκύτταρα, χαρακτηρίζονταν από διαταραχή της έκφρασης γονιδίων που συσχετίζονται με την έκκριση ώριμης ανοσοσφαιρίνης και από διαταραχή της έκφρασης γονιδίων που συσχετίζονται με την παραμονή των κυττάρων στην κυκλοφορία. Επίσης τα

αιμοπετάλια ασθενών με Σ.Ε.Λ. και ιστορικό αγγειακής νόσου χαρακτηρίζονταν και αυτά από την «σφραγίδα της ιντερφερόνης» (Lood, 2010).

Μελέτες σε σπειράματα ασθενών με νεφρίτιδα κατέγραψαν σημαντική ετερογένεια ως προς τα μοτίβα γονιδιακής έκφρασης δείχνοντας ότι διαφορετικές μοριακές οδοί συνεισφέρουν στη διαφορετική ιστική βλάβη που χαρακτηρίζει τις τάξεις της νεφρίτιδας του Σ.Ε.Λ. Σπειράματα που εμφάνισαν μεταγράφομα παρόμοιο με αυτό των NK κυττάρων παρουσίαζαν προστασία στη νεφρική βλάβη ενώ τα σπειράματα ασθενών που παρουσίαζαν μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής ίνωσης χαρακτηρίζονταν από υπερέκφραση ομάδας γονιδίων που συσχετίζονται με την ίνωση. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ιδιαίτερα σημαντικά αφού δείχνουν ότι στον Σ.Ε.Λ. ο ίδιος ο ιστός καθορίζει την τελική του βλάβη σύμφωνα με την απάντησή του στην ενεργοποίηση της συστηματικής αυτοανοσίας (Peterson, 2004).

Παρά την πληθώρα των ευρημάτων όσον αφορά την παθογένεια του Σ.Ε.Λ., πολλά ερωτήματα ακόμα παραμένουν αναπάντητα. Για παράδειγμα, δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί εάν όλες αυτές οι διαταραχές αποτελούν πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή φαινόμενα στο νόσημα, με αποτέλεσμα τα ευρήματα να μην μπορούν εύκολα να μεταφραστούν σε στοχευμένες θεραπείες. Επίσης, ο φυλετικός διμορφισμός, η συμβολή της αλληλεπίδρασης γονιδίου με γονίδιο ή γονιδίου με περιβάλλον και οι παράγοντες που καθορίζουν την ποικιλομορφία ως προς το φαινότυπο και την απάντηση στη θεραπεία δεν έχουν ακόμα προσδιοριστεί. Η αλληλούχηση RNA (RNA sequencing - RNA-seq) αποτελεί μια τεχνολογία αλληλούχησης RNA νέας γενιάς, η οποία επιτρέπει την ταχεία de novo αναγνώριση νέων γονιδίων και εξωνίων, ισομορφών εναλλακτικού ματίσματος, μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων RNA, μεταγράφων σε σύντηξη, μεταγράφων διαφορετικών αλληλίων και θέσεων έναρξης της μεταγραφής. Η τεχνική αυτή, που ξεκίνησε να εφαρμόζεται και στην έρευνα του Σ.Ε.Λ., θα μπορούσε ενδεχομένως να απαντήσει αρκετά από τα αναπάντητα ερωτήματά μας.

1.4.3. Ρυθμιση της γονιδιακής έκφρασης

Τα επίπεδα μεταγράφων του RNA επηρεάζονται από επιγενετικούς μηχανισμούς, όπως η μεθυλίωση του DNA, και από τα microRNAs. Είναι γνωστό ότι, η παρατεταμένη έκθεση σε φάρμακα τα οποία υπομεθυλιώνουν το DNA, όπως η υδραλαζίνη και η προκαΐναμίδη, οδηγεί στην εμφάνιση εικόνας που προσομοιάζει με Σ.Ε.Λ. Τα T λεμφοκύτταρα των ασθενών με Σ.Ε.Λ. χαρακτηρίζονται από υπομεθυλίωση, η οποία φαίνεται ότι συσχετίζεται με την ενεργότητα του νοσήματος, με την υπερέκφραση γονιδίων των αυτοδραστικών T λεμφοκυττάρων, με την παραγωγή αυτοαντισωμάτων και με το θάνατο μονοκυττάρων και μακροφάγων. (Lu, 2002).

Σε απάντηση σε περιβαλλοντικούς και βιολογικούς παράγοντες, οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών, όπως η ακετυλίωση και η μεθυλίωση, επηρεάζουν τη μεταγραφική

πρόσβαση στους υποκινητές των γονιδίων. Μονοκύτταρα και CD4⁺ λεμφοκύτταρα ασθενών με Σ.Ε.Λ. εμφανίζουν ακετυλίωση των ιστονών, με αποτέλεσμα την τροποποίηση της έκφρασης γονιδίων που συσχετίζονται με τις οδούς IFN τύπου I, TNF-α, IL-6, IL-10 και IL-17F. (Hu, 2008) Χρησιμοποιώντας RNA-seq σε μονοκύτταρα ασθενών με Σ.Ε.Λ. διαπιστώθηκε διαταραχή στο επιγονιδίωμα αφού, παρατηρήθηκαν διαταραχές της ακετυλ-τρανσφεράσης και της απο-ακετυλάσης ιστονών, αλλά και αλληλεπιδράσεις του IRF-1 με τις ακετυλ-τρανσφεράσες. (Tak Leung, 2015) Ο συνδυασμός της μεθόδου αλληλούχησης χρωματίνης από ανοσοκατακρήμνιση (chromatin immunoprecipitation sequencing- ChIP-seq) και της μεθόδου αλληλούχησης RNA αποκάλυψε τη θέση tri-methylated histone-3 lysine-4 (H3K4me3) καθοδικά της θέσης έναρξης της μεταγραφής ως μία ιδιαίτερα σημαντική θέση ρύθμισης των μεταφραστικών τροποποιήσεων στον Σ.Ε.Λ. (Zhang , 2016)

Η διαταραχή της έκφρασης των microRNAs, που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση είτε αποδομώντας το στόχο mRNA, είτε αναστέλλοντας τη μετάφρασή του ,εμπλέκεται στην εμφάνιση διαφόρων νοσημάτων. Ειδικά για τον Σ.Ε.Λ. στοχεύει γονίδια της οδού της IFN τύπου I και γονίδια που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη, διαφοροποίηση, απόπτωση των κυττάρων και ανάπτυξη των Β λεμφοκυττάρων. Επίσης, στον Σ.Ε.Λ. αρκετά microRNAs στοχεύουν γονίδια που συσχετίζονται με επιγενετικές τροποποιήσεις όπως το γονίδιο της μεθυλτρανσφεράσης 1 και γονίδια που συσχετίζονται με την ιστική βλάβη όπως αυτό για την καλικρεΐνη 4.

1.4.4. Βλάβη τελικού οργάνου- στόχου

Οι κλινικές εκδηλώσεις του Σ.Ε.Λ., προκαλούνται από την αλληλεπίδραση πολλαπλών γενετικών, επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Παρά την εντατική έρευνα γύρω από την παθοφυσιολογία που οδηγεί στην βλάβη του οργάνου στόχου , πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Για λόγους κατανόησης, αυτή χωρίζεται σε δύο φάσεις, οι οποίες είναι μεταξύ τους μεν ξεχωριστές αλλά αλληλένδετες: τη φάση της ενεργοποίησης της συστηματικής αυτοανοσίας (φάση I) και τη φάση απάντησης στην ανοσολογική βλάβη (φάση II).

Ξεκινώντας από την ενεργοποίηση συστηματικής αυτοανοσίας (φάση I) , το 1989, το «μοντέλο του ξένου» (the stranger model) πρότεινε ότι, το ανοσοποιητικό σύστημα δημιουργήθηκε με σκοπό να προφυλάξει τον οργανισμό από την εισβολή ξένων παθογόνων. Τα μόρια των εισβολέων (pathogen associated molecular patterns -PAMPs) αναγνωρίζονται ως ξένα από τους υποδοχείς αναγνώρισης (pattern recognition receptors -PRRs) των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (antigen presenting cells-APCs). Τα APCs ενεργοποιούνται και παρουσιάζουν τα ξένα αντιγόνα στα T λεμφοκύτταρα μέσω του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex -MHC). Λίγα

χρόνια αργότερα, έγινε αντιληπτό ότι, η ανοσολογική αντίδραση των T λεμφοκυττάρων μπορούσε να ενεργοποιηθεί και σε απάντηση σε όγκους ή μοσχεύματα και σε αυτοάνοσα νοσήματα. Διατυπώθηκε, έτσι, το «μοντέλο του κινδύνου» (the danger model) σύμφωνα με το οποίο, η επαγόμενη από T λεμφοκύτταρα ανοσία προκαλείται από μοριακά συγκρίματα που προκύπτουν από κύτταρα του οργανισμού που έχουν υποστεί βλάβη ή απόπτωση (damage associated molecular patterns -DAMPs). Τα DAMPs αναγνωρίζονται από DAMP-υποδοχείς των APCs. Η αποφυγή της ενεργοποίησης της ανοσιακής απάντησης έναντι στα αντιγόνα εαυτού- αυτοαντιγόνα επιτυγχάνεται αφού, τα DAMPs του οργανισμού παραμένουν κρυμμένα μέσα στο ενδοκυττάριο τμήμα, απομονωμένα εξαιτίας της κυτταρικής μεμβράνης. Τα αποπτωτικά κύτταρα διατηρούν και αυτά την ικανότητα αποφυγής ενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος και της ανοσιακής απάντησης αφού, τα DAMPs που απελευθερώνουν παραμένουν κρυμμένα γύρω από τα αποπτωτικά κυστίδια, τα οποία αρκετά γρήγορα υφίστανται φαγοκυττάρωση.

Η συστηματική αυτοανοσία εμφανίζεται όταν ο συνδυασμός περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων διαταράσσει τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς επιτρέποντας στα πυρηνικά αυτοαντιγόνα να ενεργοποιήσουν την ανοσιακή απάντηση. Όταν τα αποπτωτικά συγκρίματα δεν υποστούν ταχέως κάθαρση, η ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης διασπάται, τα ενδοκυττάρια DAMPs απελευθερώνονται και χάνεται η ανοσιακή ανοχή (Muñoz, 2010). Η ανεπαρκής αποδόμηση του DNA οδηγεί σε αύξηση του εξωκυττάρου πυρηνικού οξέος εαυτού, που αναγνωρίζεται από τους DAMP υποδοχείς των APCs.

Η κάθαρση συγκριμάτων που περιέχουν πυρηνικά οξέα διευκολύνεται από το σύστημα του συμπληρώματος μέσω οψωνινοποίησης. Ομόζυγη έλλειψη των C1q ή C2 ή C4 συσχετίζεται με Σ.Ε.Λ. στο 90%, 33% και 75% των περιπτώσεων αντίστοιχα. (Harley, 2009). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι οι μεταβλητές που συσχετίζονται με την οψωνινοποίηση και τη φαγοκυττάρωση οδηγούν σε παθολογική κάθαρση πυρηνικών καταλοίπων και συσχετίζονται ισχυρά με την παθογένεια του Σ.Ε.Λ.

Μία άλλη πηγή συσσώρευσης κυτταρικών υπολειμμάτων είναι τα NETs (Neutrophil Extracellular Traps- NETs). Τα NETs είναι ινίδια χρωματίνης με δραστικές πρωτεΐνες και ένζυμα των ουδετεροφιλικών κοκκίων, που απελευθερώνονται από τα ουδετερόφιλα όταν αυτά πεθάνουν με μια μορφή κυτταρικού θανάτου που καλείται NETωση. Στον Σ.Ε.Λ. τα ουδετερόφιλα είναι ευπαθή στην απελευθέρωση NETs των οποίων η αποδόμηση είναι μειωμένη. Η αύξηση των NETs συσχετίζεται με δημιουργία anti-dsDNA αντισωμάτων και την εμφάνιση νεφρίτιδας. Τα NETs ενεργοποιούν τα πλασματοκυτταροειδή δένδριτικά κύτταρα pDCs μέσω πρόσληψης DNA εαυτού από τους υποδοχείς FcγRIIa και TLR9 και οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή IFNα, ενεργοποίηση T και B λεμφοκυττάρων και παραγωγή αυτοαντισωμάτων. (Lee, 2011)

Συμπερασματικά η ανεπαρκής ή καθυστερημένη κάθαρση των αποπτωτικών συγκριμάτων που περιέχουν πυρηνικά οξέα εαυτού οδηγεί σε δευτερογενή νέκρωση και επακόλουθη αύξηση της εξωκυττάριας χρωματίνης που κυκλοφορεί. Ταυτόχρονα μέσω των NETs η ελεύθερη εξωκυττάρια χρωματίνη ενεργοποιεί την ανοσιακή απάντηση μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων αναγνώρισης των APCs.

Είναι γνωστό ότι τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα και μακροφάγα των ασθενών με Σ.Ε.Λ. παρουσιάζουν μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα κάθαρσης των αποπτωτικών κυττάρων. Το γονίδιο ITGAM κωδικοποιεί την α αλυσίδα της αΜβ2 ιντεγκρίνης που συμμετέχει στην προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων στα διάφορα αντίγωνα στόχους και στη φαγοκυττάρωση. Έχει αποδειχθεί ότι πολυμορφισμοί στις περιοχές ITGAM και ITGAM-ITGAX συσχετίζονται με τον Σ.Ε.Λ. με συγκεκριμένα τον SNP rs9888739 να παρουσιάζει την ισχυρότερη συσχέτιση. Ο πολυμορφισμός R77H συσχετίζεται με μείωση της προσκόλλησης στα διάφορα αντιγόνα και της επαγόμενης από το C3b φαγοκυττάρωσης οδηγώντας σε μειωμένη κάθαρση ανοσοσυμπλεγμάτων (Han, 2009) . Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι επιπρόσθετα της ανεπαρκούς κάθαρσης αποπτωτικών καταλοίπων που περιέχουν πυρηνικά αυτό-αντιγόνα ,τα άτομα με γενετική προδιάθεση στον Σ.Ε.Λ. χαρακτηρίζονται από αύξηση της ελεύθερης εξωκυττάριας χρωματίνης εξαιτίας γενετικών μεταλλάξεων που προδιαθέτουν σε διαταραχές της κάθαρσης των ανοσοσυμπλεγμάτων.

Τα νεκρά κύτταρα απελευθερώνουν ενδογενείς πρωτεΐνες που δεσμεύουν DNA όπως η B1 HMGB1 και αντιμικροβιακά πεπτίδια όπως η LL37 τα οποία σχηματίζουν σύμπλοκα με την εξωκυττάρια χρωματίνη .Με ενδοκυττάρωση μέσω FcγR τα σύμπλοκα DNA και RNA δεσμεύουν τους υποδοχείς TLR9 and TLR7 των DCs αντίστοιχα. Η δέσμευση των TLR από τα ανωτέρω σύμπλοκα ενεργοποιεί τους μεταγραφικούς παράγοντες NFκB και IRF των pDCs. Η δέσμευση των TLR από συμπλέγματα πυρηνικών οξέων ενεργοποιεί επίσης τα pDCs προς μία ταχεία παραγωγή IFN τύπου I και τα συμβατικά DCs και cDCs προς παρουσίαση των αυτοαντιγόνων στα T λεμφοκύτταρα μέσα από μία διεργασία που διαμεσολαβείτε κι αυτή από την IFN τύπου I.

Ο ρόλος της IFN τύπου I στην παθογένεια του Σ.Ε.Λ. έχει μελετηθεί εκτενώς. Όπως προαναφέρθηκε μελέτες γονιδιακής έκφρασης ολόκληρου γονιδιώματος έδειξαν ότι τα PBMCs ασθενών με Σ.Ε.Λ. χαρακτηρίζονται από την «σφραγίδα της IFN » η οποία είναι περισσότερο έκδηλη σε ασθενείς με μεγάλη ενεργότητα και σοβαρής μορφής νόσημα. Οι IRFs αποτελούν οικογένεια μεταγραφικών παραγόντων που ρυθμίζουν την παραγωγή IFN . Οι IRF5 και IRF7 συμμετέχουν στην αύξηση της IFN που επάγεται από την πρόσδεση των RNA ή DNA συμπλεγμάτων στους TLR7 και TLR9 των pDCs αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε ότι ο IRF5 αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους προδιαθεσικούς για τον Σ.Ε.Λ. παράγοντες και οι πολυμορφισμοί του IRF5 σε διαφορετικές φυλές συνεισφέρουν στην εκδήλωση του νοσήματος πιθανά εξαιτίας θετικής ανατροφοδότησης της IFNα (Kozyrev, 2007). Στα κύτταρα της μυελικής σειράς η IFN τύπου I δεσμεύει τον υποδοχέα type I IFN receptor' - IFNAR

και ενεργοποιεί την οδό JAK/STAT (Janus/Signal Transducer and Activator of Transcription) μέσω της TYK2 που κωδικοποιεί την τυροσινική κινάση 2 (Tyrosine Kinase 2) και του STAT4. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο TYK2 και STAT4 έχει φανεί ότι συσχετίζονται με το Σ.Ε.Λ. και πολυμορφισμοί του IKZF που ρυθμίζει τον STAT4 έχει επίσης φανεί να συσχετίζονται με τον Σ.Ε.Λ. και την εμφάνιση νεφρίτιδας σε Κινέζικους και Ευρωπαϊκούς Πληθυσμούς. Επισημαίνεται ότι άτομα με τον πολυμορφισμό SNP rs7574865 του STAT4 εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα νεφρίτιδα και νοσούν σε πιο νεαρή ηλικία.(He C F, 2010). Η IFN τύπου I συμμετέχει στην ωρίμανση των μονοκυττάρων σε ώριμα DCs ,των T λεμφοκυττάρων σε TH1 κύτταρα , και των B λεμφοκυττάρων σε εκκριτικά πλασματοκύτταρα.

Συμπερασματικά , πέραν της αύξησης της ελεύθερης εξωκυττάριας χρωματίνης τα άτομα που είναι ευπαθή στην ανάπτυξη Σ.Ε.Λ. χαρακτηρίζονται από διαταραχές στην κάθαρση ανοσοσυμπλεγμάτων ,τα οποία συσσωρεύονται και στη συνέχεια δεσμεύονται από υποδοχείς αναγνώρισης των DCs .Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων NFκB και IRFs με αποτέλεσμα την ταχεία παραγωγή IFN τύπου I από τα pDCs και την αντιγόνο-παρουσίαση στα T λεμφοκύτταρα. Τόσο τα B λεμφοκύτταρα όσο και τα T λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην παθογένεια του Σ.Ε.Λ. Η ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας οδηγεί σε εμμένονσα ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των B λεμφοκυττάρων, τα οποία παράγουν κυτταροκίνες και αυτοαντισώματα και των T λεμφοκυττάρων, τα οποία διηθούν τα όργανα στόχους .

Η αντιγόνοπαρουσίαση στους υποδοχείς των T κυττάρων (T Cell Receptors- TCR) αποτελεί το πρώτο σήμα της ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων . Μειωμένη ενεργοποίηση του TCR μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αυτοανοσίας. Μεταλλάξεις σε μόρια συνδιέγερσης ,τα οποία αποτελούν το δεύτερο σήμα της ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων επίσης συσχετίζονται με την εμφάνιση Σ.Ε.Λ. Αυτές οι γενετικές μεταλλάξεις οδηγούν σε ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων τα οποία διαφοροποιούνται σε τύπου 1 T βοηθητικά κύτταρα (TH1) τύπου 17 T λεμφοκύτταρα (TH17) και CD4 /CD8 T λεμφοκύτταρα τα οποία ταυτόχρονα με τα B λεμφοκύτταρα διηθούν όργανα στόχους (Bertsias,2009).

Τα B λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται μέσω του υποδοχέα των B λεμφοκυττάρων (B cell receptor, BCR). Η ενεργοποίηση του BCR οδηγεί σε φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης όχημα BANK1 (B cell scaffold protein with ankyrin repeats) που με τη φωσφολιπάση γ2 (PLCγ2) οδηγεί σε έκφραση τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP3) και διακυλ-γλυκερόλης (DAG). Έτσι, ενεργοποιούνται τα μόρια PRKCB και RasGRP3. Τρεις τυροσινικές κινάσες της οικογένειας Src, οι BLK (B lymphocyte specific tyrosine kinase), LYN (Yamaguchi sarcoma viral oncogene) και CSK (C-terminal Src Kinase) συμμετέχουν στη σηματοδότηση BCR. Έχει αποδειχθεί ότι, μεταλλάξεις των γονιδίων της σηματοδότησης BCR συνεισφέρουν στην πιθανότητα εμφάνισης Σ.Ε.Λ. Δρώντας ως APCs, τα B λεμφοκύτταρα ρυθμίζουν τη δραστικότητα των T λεμφοκυττάρων και,

παράγουν αντισώματα, αφού πρώτα ωριμάσουν σε εκκριτικά πλασματοκύτταρα. Ο μεταγραφικός παράγοντας ETS1 ρυθμίζει αρνητικά τη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων. Διαπιστώθηκε ότι, τα PBMCs ασθενών με Σ.Ε.Λ. υποεκφράζουν τον ETS1 εξαιτίας ενός πολυμορφισμού στην περιοχή του γονιδίου που δε μεταφράζεται (untranslated region). Επίσης, ποντίκια με έλλειψη ETS1 χαρακτηρίζονται από φαινότυπο που ομοιάζει κλινικά με Σ.Ε.Λ δείχνοντας έμμεσα ότι οι διαταραχές της έκφρασης του ETS1 συνεισφέρουν στην παθολογική διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων σε εκκριτικά πλασματοκύτταρα. Η ομοιοστασία των Β λεμφοκυττάρων και η διαφοροποίησή τους ρυθμίζονται από διαμεσολαβητές που παράγονται από τα μυελικά και τα ενεργοποιημένα λεμφικά κύτταρα. Ένας από αυτούς τους μεσολαβητές είναι ο παράγοντας της οικογένειας TNF που ενεργοποιεί τα Β λεμφοκύτταρα (B cell activating factor of the TNF family- BAFF) που, επίσης ονομάζεται ενεργοποιητής των Β λεμφοκυττάρων BlyS (B lymphocyte stimulator- Blys). Άλλοι διαμεσολαβητές είναι ο APRIL (a proliferation inducing ligand, APRIL) και ο MDM2 (murine double minute 2). Διαπιστώθηκε ότι, τα επίπεδα των BAFF και APRIL είναι αυξημένα σε ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Τα αυξημένα επίπεδα μάλιστα σχετίζονται με μέτριας έως σοβαρής μορφή νόσου. Οι Αфро-Αμερικάνοι με Σ.Ε.Λ. εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα BAFF σε σχέση με άλλες φυλές. Όμως, οι περισσότεροι πολυμορφισμοί που διαπιστώθηκαν στις θέσεις του γονιδίου TNFSF13B, που αποτελεί το ανθρώπινο γονίδιο για τον BAFF, δε συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη Σ.Ε.Λ. Εξαίρεση αποτελεί ένας πολυμορφισμός του υποκινητή του γονιδίου του BAFF που συσχετίστηκε με την εμφάνιση της νόσου σε Αιγύπτιους. Επίσης, πολυμορφισμός στο ανθρώπινο γονίδιο APRIL συσχετίστηκε με την εμφάνιση της ασθένειας στους Ιάπωνες (Vincent, 2014). Συμπερασματικά, τόσο τα Τ όσο και τα Β λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην παθογένεια του Σ.Ε.Λ.. Ισχυρότερη γενετική περιοχή ευπάθειας για ανάπτυξη της νόσου αναδεικνύεται η περιοχή HLA. Γενετικές μεταλλάξεις στα γονίδια του σήματος 1 και 2 της ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων, της σηματοδότησης BCR και των διαμεσολαβητών που συμμετέχουν στην ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων παρουσιάζουν αυξημένη συσχέτιση με το νόσημα.

Ο συνδυασμός συστηματικής αυτοανοσίας και απάντησης του τελικού οργάνου στόχου σε αυτή είναι υπεύθυνος για την εμφάνιση και την έκταση της τελικής βλάβης στο όργανο στόχος που χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση των δημιουργηθέντων ανοσοσυμπλεγμάτων σε αυτό. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι απαντήσεις των τελικών οργάνων στόχων στην ανοσιακή βλάβη αντιστοιχούν στα διαφορετικά προφίλ γονιδιακής έκφρασης και καθορίζουν την έκβαση του νοσήματος.

1.5.ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Ο ΣΕΛ είναι ένα χρόνιο νόσημα που χαρακτηρίζεται από εναλλαγή εξάρσεων και υφέσεων. Ξεκινά από το υποκλινικό στάδιο, το οποίο χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία αυτοαντισωμάτων , η παραγωγή των οποίων ενδέχεται να προηγείται ακόμη και έτη των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου. Κατά το κλινικό στάδιο, η φλεγμονή οδηγεί σε προσβολή οργάνων η οποία αθροίζεται στο χρόνο. Εξαιτίας της μακροχρόνιας πορείας του νοσήματος και των επιπλοκών από τη θεραπεία ,οι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν αρκετές συννοσηροτητες στο πέρασμα του χρόνου και σταδιακά εμφανίζουν σημαντικού βαθμού έκπτωση της ποιότητας ζωής και της λειτουργικότητάς τους (Johannes WJ Bijlsma, 2018) .

Ο Σ.Ε.Λ. συχνά περιγράφεται ως "η ασθένεια με τα 1000 πρόσωπα", καθώς καλύπτει ένα φάσμα από ήπιες βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις μέχρι σοβαρές προσβολές ,όπως η νεφρίτιδα και οι νευροψυχιατρικές διαταραχές. Ο ασθενής συχνά προσέρχεται με γενικά συμπτώματα όπως αδυναμία, καταβολή δυνάμεων και κακουχία. Ανάμεσα στα τυπικά σημεία και συμπτώματα της νόσου συγκαταλέγονται τα έλκη στόματος, οι αρθραλγίες, η φωτοευαισθησία, η λεμφαδενοπάθεια ,το φαινόμενο Raynaud και η αλωπεκία. Η νεφρική προσβολή είναι από τις σοβαρότερες εκδηλώσεις της νόσου και χρήζει άμεσης αναγνώρισης εξαιτίας του υψηλού κινδύνου εξέλιξης της σε νεφρική ανεπάρκεια.. Ο Σ.Ε.Λ. μπορεί να προσβάλει σχεδόν κάθε σύστημα και να προκαλέσει ορογονίτιδα (πλευρίτιδα, περικαρδίτιδα, περιτονίτιδα), δερματική προσβολή (εξάνθημα δίκην χρυσαλλίδας, φωτοευαισθησία), γαστρεντερικές διαταραχές (κοιλιακό άλγος, ανορεξία, ναυτία, εμέτους, αγγειίτιδα μεσεντερίων αγγείων, ηπατίτιδα), εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα (πνευμονίτιδα, ενδοκυψελιδική αιμορραγία, πνευμονική υπέρταση, πνευμονική εμβολή) και εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα (περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, βαλβιδοπάθεια και στεφανιαία νόσο).

1.5.1. Προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος

Γαστρεντερικά συμπτώματα εμφανίζουν οι περισσότεροι ασθενείς με Σ.Ε.Λ. σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου. Πολλά εξ αυτών , συμβαίνουν σαν ανεπιθύμητη ενέργεια σε κάποια φαρμακευτική αγωγή η σαν αντίδραση σε κάποιο λοιμογόνο παράγοντα. Το γεγονός αυτό κάνει δύσκολη τη διαφορική διάγνωση από την ενεργή νόσο, η από άλλες μη σχετιζόμενες με τον Σ.Ε.Λ νοσολογικές οντότητες όπως παραδείγματος χάριν την κοιλιοκάκη. Οποιοδήποτε σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα είναι δυνατόν να προσβληθεί από την ασθένεια, ξεκινώντας από τη στοματική κοιλότητα μέχρι το τελικό

τμήμα του εντέρου, περιλαμβάνοντας τον οισοφάγο, το στομάχι, το λεπτό και το παχύ έντερο, το πάγκρεας, το ήπαρ και το περιτόναιο (Marc C. Hochberg, 2022).

Τα στοματικά έλκη αποτελούν κοινή εκδήλωση. Ωστόσο έλκη στον οισοφάγο και δυσφαγία παρατηρούνται σπάνια. Δυσκολία στην κατάποση υγρών υποδηλώνει μυοπαθητικές αλλαγές στο πρώτο τριτημόριο του οισοφάγου που είναι επενδυμένο με γραμμωτούς μύες και μπορεί να οδηγήσει σε εισρόφηση. Δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχές της κινητικότητας του οισοφάγου σχετίζονται συχνά με το φαινόμενο Raynaud. Γαστρικά η δωδεκαδακτυλικά έλκη εμφανίζονται μερικές φορές. Ωστόσο η αιτιολογική σχέση τους με τον Σ.Ε.Λ παραμένει αδιευκρίνιστη (Johannes WJ Bijlsma, 2018).

Κοιλιακό άλγος αναφέρεται σε ποσοστό πάνω από 40% των ασθενών με Σ.Ε.Λ., ενώ 50% εξ αυτών ενδεχόμενα να παρουσιάσουν ανορεξία, ναυτία και έμετο χωρίς ωστόσο να ανευρίσκεται ξεκάθαρη παθολογία από το γαστρεντερικό σύστημα που να μπορεί να εξηγήσει την ανωτέρω συμπτωματολογία. Η ως άνω συμπτωματολογία μπορεί να σχετίζεται με ενεργότητα του Σ.Ε.Λ. όπως πχ σε προσβολή της μεσεντερίου αρτηρίας και των κλάδων της. Η ιδιαίτερα σοβαρή αυτή εκδήλωση φαίνεται να οφείλεται στη φλεγμονή των αγγείων από την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων που οδηγεί σε στένωση του αυλού τους και τελικά σε ισχαιμία και νέκρωση. Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν κοιλιάγχη, άλγος υπογαστρίου, ναυτία, έμετο και διαρροϊκές κενώσεις. Η προσβολή συνήθως ξεκινά με διαλείπουσα συμπτωματολογία με ήπια και μη ειδικά συμπτώματα συνολικής διάρκειας εβδομάδων ή μηνών, μέχρι να αποκτήσει πιο έκδηλα χαρακτηριστικά. Εξελκώσεις στο βλεννογόνο του εντέρου είναι δυνατόν να φανούν στην κολονοσκόπηση και σε σοβαρές περιπτώσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε αιμορραγία ή διάτρηση. Στην αξονική τομογραφία, η επακόλουθη ισχαιμία του εντέρου λόγω της φλεγμονής των αγγείων από τα οποία αιματώνεται παρουσιάζει εικόνα πάχυνσης και οιδήματος του εντερικού τοιχώματος πάνω από 3mm (σημείο target) , διάταση των μεσεντέριων αγγείων στην προσβεβλημένη περιοχή (σημείο Comb) και αυξημένη απορρόφηση του μεσεντέριου λίπους. Διερευνητική λαπαροσκόπηση σε επείγουσα βάση είναι δυνατόν να χρειαστεί προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Η προσβολή του παχέος εντέρου μπορεί να εμφανίσει συμπτώματα που ομοιάζουν με αυτά της ελκώδους κολίτιδας αλλά και παρόμοια ιστολογικά ευρήματα . Παρ όλα αυτά ο επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. ανέρχεται σε ποσοστό μόλις 0,4%.(Marc C. Hochberg, 2022)

Εντεροπάθεια από απώλεια πρωτεϊνών είναι δυνατόν να παρουσιαστεί στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Αυτού του είδους η διαταραχή είναι αποτέλεσμα της απώλειας πρωτεϊνών του πλάσματος που χάνονται μέσα στο έντερο. Παρόλο που συναντάται σε πολλές άλλες ασθένειες , η εντεροπάθεια από απώλεια πρωτεϊνών είναι μια εκδήλωση που πρέπει να υποψιαστεί ο κλινικός γιατρός στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. σε περιπτώσεις οιδήματος ανά σάρκα και υπαλβουμιναιμίας που δεν δύναται να εξηγηθεί

επαρκώς από κάποια άλλη παθολογία συμπεριλαμβανομένης και της νεφρίτιδας του Σ.Ε.Λ. Η βιοψία από το τοίχωμα του λεπτού εντέρου θα δείξει εναποθέσεις C3 ανάμεσα στα τριχοειδή αυξάνοντας την διαπερατότητά τους . Η διάγνωση τίθεται μέσω διενέργειας σπινθηρογράφηματος με λευκωματίνη σεσημασμένη με 99m -Tc καθώς και με μέτρηση της κάθαρσης στα κόπρανα της α1- αντιθρυψίνης. Η α1-αντιθρυψίνη είναι ανθεκτική στα πεπτικά ένζυμα, γεγονός που την καθιστά χρήσιμη ως δείκτη παρουσίας πρωτεϊνών στο έντερο. Ως εκ τούτου, η κάθαρσή της αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη για την εκτίμηση της πρωτεϊνικής απώλειας από το έντερο.(Marc C. Hochberg, 2022)

Η περιτονίτιδα είναι μια σπάνια αναφερόμενη επιπλοκή του Σ.Ε.Λ. Ωστόσο μάλλον υποεκτιμάται καθώς σύμφωνα με τα αποτελέσματα νεκροψιών σε θανόντες ασθενείς με Σ.Ε.Λ. ,περιτονίτιδα διαπιστώθηκε στο 60-70% των περιπτώσεων με μόνο το 10% από αυτές τις περιπτώσεις να έχει διαγνωστεί κλινικά. Επιπλέον οι ασθενείς με Σ.Ε.Λ. είναι δυνατόν να εμφανίσουν ασκιτη . Η ασκίτική συλλογή μπορεί να εμφανιστεί οξεία ή να είναι χρόνια. Μπορεί επίσης να συνοδεύεται από πόνο ή και όχι. Τέλος μπορεί να αποτελεί μεμονωμένη κλινική εκδήλωση ή να εκδηλωθεί δευτεροπαθώς στα πλαίσια άλλων καταστάσεων , όπως η πυλαία υπέρταση, οι μυοκαρδιοπάθειες ,γενικευμένη καρκινωμάτωση με περιτονιακές εμφυτεύσεις ,το νεφρωσικό σύνδρομο, η εντεροπάθεια από απώλεια πρωτεϊνών , ο σοβαρός υποσιτισμός και άλλα. Η περιτονίτιδα στα πλαίσια του Σ.Ε.Λ. τυπικά ανταποκρίνεται στα κορτικοστεροειδή και στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Μ.Σ.Α.Φ.) Ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις ωστόσο μπορεί να χρειαστούν πιο βαριά ανοσοκαταστολή (Johannes WJ Bijlsma, 2018).

Η παγκρεατίτιδα αποτελεί άλλη μια λιγότερο συχνά καταγεγραμμένη κλινική εκδήλωση του Σ.Ε.Λ. Τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα περιορίζονται σε αναφορές μεμονωμένων κλινικών περιστατικών. Ωστόσο περίπου 30% ασυμπτωματικών ασθενών με Σ.Ε.Λ. εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα αμυλάσης ορού. Γενικά, οι περισσότερες περιπτώσεις παγκρεατίτιδας συμβαίνουν μέσα στα πρώτα δύο χρόνια από τη διάγνωση. Επίσης έως και 22% των διαγνώσεων Σ.Ε.Λ. μπορεί να έχουν ως αρχική εκδήλωση την παγκρεατίτιδα. Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις σχετίζονται με ενεργό Σ.Ε.Λ., πρέπει να εξετάζονται και άλλα αίτια που μπορεί να προκαλέσουν παγκρεατίτιδα, όπως διάφορα φάρμακα. Εντύπωση προκαλεί ότι ανάμεσα στα διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση παγκρεατίτιδας συγκαταλέγονται τα στεροειδή, η αζαθειοπρίνη , ακόμα και η κυκλοφωσφαμίδη, που αποτελούν κύριες θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Ωστόσο δεν έχει αποδειχτεί συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με αζαθειοπρίνη ή στεροειδή στους ασθενείς αυτούς και την εμφάνιση παγκρεατίτιδας. Η νόσος σχετιζόμενη με IgG4, η χολική κίρρωση, το σκληρόδερμα και το σύνδρομο Sjögren μπορεί να συσχετίζονται με την παγκρεατίτιδα του Σ.Ε.Λ. Περίπου το 22% των ασθενών με παγκρεατίτιδα θα παρουσιάσουν υποτροπές και το 5% έως 14% θα αναπτύξουν χρόνια παγκρεατίτιδα. Τα ποσοστά θνησιμότητας σε περιπτώσεις παγκρεατίτιδας μπορεί να φτάσουν το 45% αν οι ασθενείς αναπτύξουν επιπλοκές, τονίζοντας τη

σημασία της άμεσης διάγνωσης και αντιμετώπισης της εκδήλωσης (Johannes WJ Bijlsma, 2018). Ηπατική συμμετοχή παρατηρείται σε ποσοστό 25% έως 50% των ασθενών με Σ.Ε.Λ. Αυτή είναι συνήθως ασυμπτωματική και εκδηλώνεται με διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας από τον εργαστηριακό έλεγχο. Το φάσμα εκδηλώσεων της ηπατικής προσβολής περιλαμβάνει την χρόνια ενεργό ηπατίτιδα, την κίρρωση, την κοκκιωματώδη ηπατίτιδα, την χολαγγειίτιδα και την στεάτωση. Η ηπατική νόσος στον Σ.Ε.Λ. μπορεί επίσης να εμφανιστεί ως αυτοάνοση ηπατίτιδα, πρωτογενής χολική κίρρωση ή σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης μεταξύ των δυο, δηλαδή αυτοάνοσου ηπατίτιδας και πρωτογενούς χολικής κίρρωσης. Η ηπατική νόσος στον Σ.Ε.Λ. σχετίζεται συνήθως με ενεργό νόσο. Ωστόσο η χορήγηση φαρμάκων όπως τα κορτικοστεροειδή και η αζαθειοπρίνη θα μπορούσε επίσης να ευθύνεται για ηπατοτοξικότητα. Αντισώματα που συνδέονται με πυλαία υπέρταση, σύνδρομο Budd-Chiari, οξώδη αναγεννητική υπερπλασία, παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων, PBC και ΑΙΗ είναι τα αντιφωσfolιπίδικα αντισώματα. Σπάνια, οι ασθενείς με Σ.Ε.Λ. μπορεί να παρουσιάσουν οξέως με συμπτώματα χολοκυστίτιδας. Απεικονιστικά παρατηρείται φλεγμονή της χοληδόχου κύστης με πάχυνση του τοιχώματος και υγρού γύρω από αυτή. Αυτή η φλεγμονή οφείλεται σε αγγειίτιδα. (Marc C. Hochberg, 2022)

1.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ο Σ.Ε.Λ. όπως έχει αναφερθεί ξανά είναι μια αυτοάνοση ρευματική νόσος με ασαφή αιτιολογία, που χαρακτηρίζεται από παραγωγή αυτοαντισωμάτων και ποικιλία εκδηλώσεων από όλα τα οργανικά συστήματα. Τα αυτοαντισώματα στον Σ.Ε.Λ. κατευθύνονται κατά ενδοκυττάρων στόχων. Τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) είναι τα πιο χαρακτηριστικά και είναι παρόντα σε ποσοστό τουλάχιστον 95% των ασθενών με Σ.Ε.Λ. Τα αντισώματα anti-dsDNA (anti- double stranded DNA - anti-dsDNA) και τα αντισώματα anti- Sm (anti-Smith - ant-Sm) είναι πιο ειδικά, αλλά λιγότερο συχνά.

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (American College of Rheumatology - ACR) για πρώτη φορά το 1972, θέσπισε κριτήρια για την ταξινόμηση του Σ.Ε.Λ., με επακόλουθες αναθεωρήσεις το 1982 και το 1997 που αποσκοπούσαν στη βελτιστοποίηση τόσο της ευαισθησίας όσο και της ειδικότητας. Τα κριτήρια αυτά απαιτούσαν την συμμετοχή τουλάχιστον 4 από 11 διαφορετικών συστημάτων οργάνων προκειμένου να ισχύουν. Το 2012 οι διεθνείς συνεργαζόμενες κλινικές για τον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (Systemic Lupus International Collaborating Clinics - SLICC) αναθεώρησαν και πάλι τα κριτήρια ταξινόμησης για την νόσο ώστε να απαιτείται ένα από τα τέσσερα κριτήρια να είναι κλινικό και τουλάχιστον ένα να είναι ανοσολογικό. Αυτά τα νέα κριτήρια περιλάμβαναν την αλωπεκία στα κλινικά κριτήρια και προσπάθησαν να ορίσουν καλύτερα την

Πίνακας 1: Η εξέλιξη των κριτηρίων ταξινόμησης για τον Σ.Ε.Λ.

1971 preliminary SLE Classification criteria	1982 ACR SLE Classification criteria	2012 SLICC SLE Classification criteria	2019 EULAR/ACR SLE Classification criteria [#]
1.Facial erythema (butterfly rash)	1. Malar rash	Clinical Criteria:	Obligatory Entry criterion
2.Discoid lupus erythematosus	2. Discoid rash	1. Acute cutaneous lupus	Antinuclear antibodies
3. Raynaud phenomenon	3. Photosensitivity	2. Chronic cutaneous lupus	1. Constitutional fever
4. Alopecia	4. Oral ulcers	3. Oral ulcers: palate	2.Acute cutaneous lupus
5. Photosensitivity	5. Synovitis	4. Non-scarring alopecia	3.Subacute cutaneous OR
6.Oral or nasopharyngeal ulceration	6. Serositis	5. Synovitis involving two or more joints or tenderness in two or more joints	Discoid lupus
7.Arthritis without deformity	7. Neurologic manifestations	6. Serositis	4.Oral ulcers
8. Lupus erythematosus cells	8. Renal manifestations	7. Renal disorder	5. Non-scarring alopecia
9. Chronic false-positive serologic test for syphilis	9. Hematologic manifestations	8. Neurologic disorder	6. Joint involvement
10.Profuse proteinuria	10. Immunologic manifestations:	9. Hemolytic anemia	7.Pleural or pericardial effusion
11. Cellular casts	Anti-DNA/Anti-Sm antibodies	10. Leukopenia (< 4000/mm ³ at least once)	8.Acute pericarditis
12.Pleuritis or pericarditis	Anti-phospholipid antibodies*	11. Thrombocytopenia (<100,000/mm ³) at least once	9.Proteinuria > 0.5g/24h
13.Psychosis or convulsions	11. ANA	Immunological Criteria:	10.Renal biopsy class II OR V lupus nephritis
14.Hemolytic anemia or leukopenia or thrombocytopenia		1. ANA above laboratory reference range	11.Renal biopsy class III OR IV lupus nephritis
		2. Anti-dsDNA above laboratory reference range	12.Delirium
		3. Anti-Sm	13.Seizure
		4. Antiphospholipid antibodies*	14.Psychosis/delirium
		5. Low complement	15.Autoimmune hemolysis
		6. Direct Coombs test	16.Leukopenia
			17.Thrombocytopenia
			18. Anti-dsDNA antibodies
			19. Anti-Sm antibodies
			20. Anti-Cardiolipin OR Anti-β2GPI OR Lupus anticoagulant
			21. Low C3 OR low C4 Low C3 and Low C4

*This Table demonstrate a comparison between the 4 major SLE classification criteria that appeared from 1971 till 2019. In this table, only criteria without comments or weighted values are given.

**Color code:

- Criteria written in blue are unique for the only classification system they are listed under.
- Criteria written in brown are shared by some (mostly the 1982, 2012, 2019, but not all criteria sets).
- Those criteria written in black are shared by all 4 criteria sets. Criteria may here be designated differently although they express the same. For example "Renal manifestations, criterion # 8 in the 1982 ACR criteria, is in the 2012 SLICC criteria designated Renal, criterion # 7, and in the EULAR/ACR criteria denoted Proteinuria > 0.5g/24h (criterion # 9), Renal biopsy class II OR V lupus nephritis (Criterion # 10), and Renal biopsy class III OR IV lupus nephritis (Criterion # 11). These versions of criteria contain many of the same individual classification criteria and are differently annotated. These differences reflect increased insight into each criterion, and thereby different annotations, and they express the same contextual meaning.

[#]In the EULAR/ACR SLE classification criteria presented in this Table, only criteria are given. For Domains see (10).

Rekvig OP. SLE classification criteria: Science-based icons or algorithmic distractions - an intellectually demanding dilemma. Front Immunol. 2022 Sep 28;13:1011591. doi: 10.3389/fimmu.2022.1011591. PMID: 36248792 ; PMCID: PMC9555175

προσβολή του νευρικού συστήματος. Τα κριτήρια SLICC αποδείχθηκαν πιο ευαίσθητα (97% έναντι 83%) αλλά λιγότερο ειδικά (84% έναντι 96%) από τα κριτήρια ACR με βάση μελέτη σε 690 ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Σε αυτό το σημείο επισημαίνεται πως τα κριτήρια ταξινόμησης έχουν στόχο να ορίσουν έναν σχετικά ομοιογενή πληθυσμό πάσχοντα από Σ.Ε.Λ, για κλινικές μελέτες και δοκιμές και δεν αποτελούν διαγνωστικά κριτήρια. Σίγουρα, είναι πολύ πιθανό ένας ασθενής να έχει Σ.Ε.Λ και να μην πληροί αυτά τα κριτήρια. Επιπλέον, αυτά τα κριτήρια μπορεί να μην είναι αρκετά ευαίσθητα για να εντοπίσουν την πρώιμη νόσο. (Rekvis, 2022)

Τα κριτήρια ταξινόμησης του 2019 τα οποία είναι και τα τελευταία, απορρέουν από την κοινή συνεργασία μεταξύ της Ευρωπαϊκής Ένωσης Ρευματολογίας (European League against Rheumatism – EULAR) και του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology – ACR) και δημιουργήθηκαν κάτω από αυστηρή μεθοδολογική πολιτική και με τη συμμετοχή μιας μεγάλης ομάδας καταξιωμένων ειδικών ιατρών στον Σ.Ε.Λ. με διεθνή αναγνώριση. Ανάμεσα στους στόχους των νέων κριτηρίων πρώτευσα θέση κατείχε η διασφάλιση ότι οι πιο πρόσφατες μέθοδοι που συνδυάζουν προσεγγίσεις βασισμένες σε ιατρικά δεδομένα αλλά και γνώμες εμπειρογνομόνων θα χρησιμοποιηθούν. Εξίσου σημαντικό στόχοι ήταν η βελτίωση της ευαισθησίας και της ειδικότητας των υπαρχόντων κριτηρίων ACR του 1972 και των κριτηρίων SLICC του 2012 και τέλος αν αυτό είναι εφικτό, η ταχύτερη αναγνώριση των ασθενών με Σ.Ε.Λ. όταν βρίσκονται ακόμα σε πρώιμο στάδιο της νόσου και η ταξινόμηση των ασθενών αυτών όσο το δυνατόν συντομότερα. Τα νέα κριτήρια EULAR/ACR του 2019 απαιτούν σκορ ≥ 10 πόντους προκειμένου ένας ασθενής να ταξινομηθεί ως ασθενής με Σ.Ε.Λ. Θετικός έλεγχος για ANA σε τίτλο $\geq 1/80$ τουλάχιστον μία φορά στο παρελθόν είναι επίσης αναγκαίο κριτήριο για όλους τους ασθενείς, Με βάση τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης που συμπεριέλαβε 62 προηγούμενες μελέτες και 1370 ασθενείς συνολικά διαπιστώθηκε υψηλή ευαισθησία της τάξης του 98% και καλή ειδικότητα της τάξης του 75% για πιθανότητα Σ.Ε.Λ σε αυτόν τον τίτλο. Ως εκ τούτου η θετικότητα των ANA, θεωρήθηκε βέλτιστο κριτήριο ένταξης. Τα υπόλοιπα κριτήρια ομαδοποιήθηκαν σε 7 κλινικά και 3 ανοσολογικά με σκορ από 2 έως 10 πόντους. Συνολικά, τα νέα κριτήρια ταξινόμησης θεωρούνται περισσότερο ευαίσθητα αλλά και περισσότερο ειδικά σε σχέση με τα προγενέστερα κριτήρια. Συγκεκριμένα τα κριτήρια EULAR/ACR του 2019 παρουσιάζουν ευαισθησία 96% και ειδικότητα 93% σε σύγκριση με την ευαισθησία 83% και ειδικότητα 93% των κριτηρίων ACR 1997 και την ευαισθησία 97% και ειδικότητα 84% των κριτηρίων SLICC 2012. Σημειώνεται σε αυτό το σημείο πως κανένα κριτήριο δεν θα πρέπει να βαθμολογείται σαν θετικό εάν υπάρχει εναλλακτική εξήγηση που είναι εξίσου ή περισσότερο πιθανή από το Σ.Ε.Λ. Για ακόμη μια φορά επίσης επισημαίνεται ότι αυτά τα κριτήρια προορίζονται αποκλειστικά για τη δημιουργία ενός σχετικά ομοιογενούς και καλά περιγραφόμενου πληθυσμού για κλινικές μελέτες και δοκιμές και δεν προορίζονται για να χρησιμοποιούνται στη διάγνωση ή κλινική φροντίδα. Δεδομένου ότι κανένα κριτήριο δεν είναι 100% ευαίσθητο και 100%

ειδικό, είναι απολύτως πιθανό κάποιος ασθενής με Σ.Ε.Λ. να μην πληροί τα κριτήρια και ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια να μην έχουν Σ.Ε.Λ. Η εφαρμοσιμότητα, η ευαισθησία και η ειδικότητα των κριτηρίων EULAR/ACR του 2019 σε φυλετικές και εθνικές μειονότητες φαίνεται να είναι καλή σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί ως τώρα, όπως και η ικανότητά τους να εντοπίζουν πρώιμη νόσο. Ωστόσο στην παρούσα φάση απαιτούνται περισσότερα δεδομένα σε πληθυσμούς με μεγαλύτερη ποικιλομορφία. (Marc C. Hochberg, 2022)

Εν κατακλείδι πάρα τη θέσπιση κριτηρίων ταξινόμησης, η διάγνωση του Σ.Ε.Λ ακόμη και σήμερα βασίζεται κυρίως στην ισχυρή κλινική αντίληψη των ειδικών ρευματολόγων. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου και ο ανοσολογικός έλεγχος δεν συμβαδίζουν πάντα χρονικά και συχνά η διάγνωση της αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό γιατρό καθώς απαιτεί μια ευαίσθητη ισορροπία μεταξύ από τη μια πλευρά υπερδιάγνωσης αλλά και από την άλλη πλευρά υποδιάγνωσης της πρώιμης νόσου.

1.7.ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία του Σ.Ε.Λ. τίθεται μετά από αξιολόγηση της σοβαρότητας του νοσήματος, η οποία μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρήση διαφόρων δεικτών ενεργότητας, όπως οι Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) και οι νεότερες τροποποιήσεις τους (Marc C. Hochberg, 2022).

Σε ασθενείς με Σ.Ε.Λ. με ήπια νόσο χορηγούνται ήπια ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs), όπως η υδροξυχλωροκίνη. Η θεραπεία του Σ.Ε.Λ. μέτριας ή σοβαρής ενεργότητας κατά βάση αποτελείται από δύο φάσεις, τη θεραπεία εφόδου και τη θεραπεία συντήρησης. Η θεραπεία εφόδου αποτελείται από εντατική ανοσοκατασταλτική αγωγή χορηγούμενη για μικρό χρονικό διάστημα και, έχει σαν στόχο τον γρήγορο έλεγχο της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος. Μετά την επίτευξη ύφεσης του νοσήματος, ακολουθεί η θεραπεία συντήρησης, η οποία περιλαμβάνει ηπιότερα ανοσοκατασταλτικά σχήματα αλλά μεγαλύτερης διάρκειας και, έχει σαν στόχο τη διατήρηση της ύφεσης και την αποφυγή νέας έξαρσης του νοσήματος. Η διαπίστωση νέων μοριακών οδών που συμμετέχουν στην παθογένεια του Σ.Ε.Λ. καθιστά δυνατή τη χρήση νεότερων θεραπειών, όπως τη στόχευση του Β ή Τ λεμφοκυττάρου ή τη στόχευση κυτταροκινών.

1.8. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΟΥ Σ.Ε.Λ. ΜΕ ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Ο Σ.Ε.Λ. παραμένει μια σύνθετη νόσος με μακροχρόνια πορεία, επιβαρυνμένη από διάφορες συννοσηρότητες (καρδιοπάθειες, μεταβολικό σύνδρομο, κακοήθειες, λοιμώξεις και οστεοπόρωση, ανάμεσα σε άλλες). Οι ασθενείς με Σ.Ε.Λ. επίσης παρουσιάζουν υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης ατοπικής δερματίτιδας. Πέρα από τα παραπάνω, η νόσος έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση και άλλων αυτοάνοσων διαταραχών όπως το σύνδρομο Sjogren, το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με Σ.Ε.Λ. που έχουν αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα θρομβώσεων, αποβολές εγκυμοσύνης, βαλβιδοπάθειες, θρομβοπενία και αιμολυτική αναιμία. (Johannes WJ Bijlsma, 2018). Οι συννοσηρότητες μειώνουν την ποιότητα ζωής, την παραγωγικότητα στην εργασία, τη συνολική έκβαση της νόσου και το ποσοστό επιβίωσης, οδηγώντας στην ανάγκη για πιο σύνθετη διαχείριση της νόσου, συχνές νοσηλείες και υψηλότερο κόστος για το σύστημα υγείας. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα έρχονται στην επιφάνεια τα οποία θέτουν την υποψία μιας πιθανής σχέσης μεταξύ κοιλιοκάκης και Σ.Ε.Λ. Ωστόσο, ο πραγματικός επιπολασμός της νόσου στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστος.

2. ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ

2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η κοιλιοκάκη αποτελεί αυτοάνοση διαταραχή που οδηγεί σε εντεροπάθεια του λεπτού εντέρου, που πυροδοτείται από την κατανάλωση γλουτένης σε γενετικά προδιατεθειμένους ασθενείς. Πρόκειται για χρόνια νόσο με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων κατά βάση λόγω ατροφίας των εντερικών λαχνών και δυσασπορρόφησης.

2.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Τον 2ο αιώνα μ.Χ., ο Αρεταίος ο Καπαδόκης ήταν ο πρώτος ο οποίος αναφέρθηκε σε μια νόσο που προσβάλλει ενήλικες, ονομάζοντάς την «κοιλιακή» από τη λέξη «κοιλιά». Στην περιγραφή του, αναφέρει ότι οι ασθενείς με αυτή τη νόσο παρουσιάζουν διαρροϊκές κενώσεις, συνοδευόμενες από έντονο κοιλιακό άλγος. Επιπλέον, παρατηρείται απώλεια σωματικού βάρους και ωχρότητα γεγονός που υποδεικνύει τη σοβαρότητα της κατάστασης και τις επιπτώσεις της στην υγεία των ατόμων που πλήττονται από αυτή. Το 1888, ο Samuel Gee, MD, παραθέτει τον πρώτο σύγχρονο ορισμό της νόσου, τονίζοντας τη σημασία της κατάλληλης διατροφής για την αποτελεσματική της αντιμετώπιση και το 1924, ο Sidney Haas παρουσίαζε θεραπείες για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη βασισμένες στη δίαιτα με μπανάνα. Το 1950, ο Willem Karel Dicke, παρατηρεί ότι η έλλειψη δημητριακών και ψωμιού στις αποθήκες τροφίμων της Ολλανδίας κατά την περίοδο της ολλανδικής κατοχής είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση στην εμφάνιση της νόσου. Ωστόσο, μετά το τέλος του Β' Παγκοσμίου Πολέμου και την επανεισαγωγή της γλουτένης στη διατροφή, παρατηρήθηκε γρήγορη υποτροπή της νόσου, κυρίως στα παιδιά. Το 1954, σε συνεργασία με τους συνεργάτες του στο Birmingham, ο Dicke εφαρμόζει μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης σε παιδιά που πάσχουν, με στόχο την αντιμετώπιση της νόσου (Bureš, 2018).

2.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η συχνότητα της νόσου εμφανίζει ιστορικά απόλυτη σχέση με την εξάπλωση της καλλιέργειας σιταριού μετά την γεωργική επανάσταση. Η καλλιέργεια των σιτηρών άρχισε περίπου πριν από 10.000 χρόνια σε νεολιθικούς οικισμούς σε περιοχές της Τουρκίας, του Ιράν και του Ιράκ, της

Παλαιστίνης, της Συρίας και του Λιβάνου, περιοχές της λεγόμενης Εύφορης Ημισελήνου. Στη συνέχεια η καλλιέργεια του σιταριού και του κριθαριού εξαπλώθηκε βορειοδυτικά σε όλη την Ευρώπη για να φτάσει στις δυτικές χώρες, όπως η Βρετανία, "μόνο" 4000 χρόνια πριν. Η κοιλιοκάκη στην πραγματικότητα είναι πολύ πιο συχνή από ότι υπήρχε η πεποίθηση παλαιότερα. Η διαθεσιμότητα πλέον ιδιαίτερα ευαίσθητων και ειδικών διαγνωστικών εργαλείων καθώς και η υψηλότερη υποψία για την νόσο κατέστησαν δυνατή την αξιολόγηση της πραγματικής επίπτωσης της νόσου παρουσιάζοντας την συχνότητα των κλινικά άτυπων μορφών ή ακόμη και της σιωπηλής μορφής κοιλιοκάκης. Έτσι σήμερα από διάφορες μεγάλες μελέτες ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται ~1% (Beas,2024)

Η ευρεία διάδοση της νόσου δεν αποτελεί έκπληξη, δεδομένου ότι οι κύριοι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της, οι οποίοι είναι γενετικοί ((HLA γονότυπους DQ2 και DQ8) και διαιτητικοί (κατανάλωση των δημητριακών που περιέχουν γλουτένη) δείχνουν παγκόσμια κατανομή. Το παγκόσμιο επίπεδο της κατανάλωσης σιταριού κυμαίνεται μεταξύ 21 και 564g / άτομο/ ημέρα. Οι συχνότητες επίσης των HLA-DQ2 και HLA-DQ8 κυμαίνονται έως 35% και έως 10%, αντίστοιχα παγκοσμίως. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ύπαρξη σημαντικής συσχέτισης μεταξύ του επιπέδου της κατανάλωσης σιταριού και της συχνότητας του HLA DQ2-DQ8 που βρέθηκε σε όλο τον κόσμο. Για παράδειγμα στην Ινδία η κατανάλωση σιταριού είναι υψηλότερη στα βορειοδυτικά τμήματα της χώρας, την λεγόμενη ζώνη της κοιλιοκάκης. Ομοίως, η συχνότητα αλληλόμορφου DQ2 είναι υψηλότερη στη Βόρεια (31,9%) από ότι στη Νότια Ινδία (~10%). Άλλο χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η Αφρική, όπου η συχνότητα του HLA-DQ2 είναι υψηλότερη στα βόρεια με διατροφή πλούσια σε γλουτένη, συγκριτικά με τους υποσαχάριους πληθυσμούς με χαμηλό επίπεδο κατανάλωσης σιταριού που παρουσιάζουν χαμηλή συχνότητα DQ2 (Lionetti, 2014).

Η κοιλιοκάκη αποτελεί ένα από τα πιο συχνά, βασιζόμενα σε γενετικό υπόστρωμα νοσήματα. Για τις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες ο επιπολασμός κυμαίνεται από 1/130 άτομα έως 1/300 άτομα ενώ για την Ελλάδα υπολογίζεται 1/1000 άτομα. Είναι συχνότερη στις γυναίκες με αναλογία 1,3/1 και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία (Singh ,2018) .

Ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης παρουσιάζει γεωγραφική κατανομή. Ωστόσο η κλινική εμφάνιση της νόσου σε γειτονικές χώρες μπορεί να διαφέρει αρκετά. Παράδειγμα αποτελεί η διαφορά επιπολασμού ανάμεσα στη Δανία και στις γειτονικές χώρες (Σουηδία, Φιλανδία) που όμως παρουσιάζουν παρόμοιο γενετικό υπόβαθρο. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε παράγοντες που μπορούν να επιδράσουν στην κλινική εμφάνιση της νόσου όπως ο τύπος των μορφών του αγελαδινού γάλακτος, ο θηλασμός, η ηλικία εισαγωγής της γλουτένης στη διατροφή, η ποιότητα των δημητριακών και η ποσότητα γλουτένης του σιταριού(Weile,1995). Η νόσος είναι συχνότερη στη δυτική Ευρώπη και την Σκανδιναβία. Επίσης υψηλό επιπολασμό εμφανίζει σε Αμερική και Αυστραλία. Όσον αφορά την Βόρεια Αμερική, ο επιπολασμός της νόσου είναι παρόμοιος με αυτόν της Ευρώπης. Στις Ηνωμένες

Πολιτείες συγκεκριμένα, πιστεύεται ότι επηρεάζεται το 0,5% -1,0% του γενικού πληθυσμού. (Farrell,2002). Όσον αφορά την Νότια Αμερική , ιστορικά θεωρείται μια σπάνια διαταραχή. Ωστόσο μελέτες επιπολασμού δεν έχουν διενεργηθεί σε μεγάλο βαθμό. Από μελέτες στη Βραζιλία καταγράφεται επιπολασμός 1: 681 σε υγιείς δότες αίματος και 1: 473 μεταξύ των ενηλίκων που προσήλθαν για εξέταση αίματος ρουτίνας (Singh ,2018). Στους πληθυσμούς της Βόρειας Αφρικής η συχνότητα εμφάνισης της κοιλιοκάκης κυμαίνεται από 0,28% έως 5,6% στο γενικό πληθυσμό. Πληθυσμοί, οι οποίοι έχουν αραβική καταγωγή, και ζουν ως νομάδες στη Σαχάρα , έχουν τον υψηλότερο επιπολασμό (5,6%). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από γενετικούς παράγοντες (πολύ υψηλή συχνότητα του απλότυπου DR3-DQ2) αλλά και από περιβαλλοντικούς παράγοντες (αλλαγή διατροφικών συνηθειών κατά τις τελευταίες δεκαετίες). Αντιθέτως η κοιλιοκάκη είναι σπάνια στην Ινδονησία, την Νότια Κορέα και τις Φιλιππίνες, λόγω της χαμηλής κατανάλωσης σιταριού και χαμηλής συχνότητας του HLA-DQB1*02 . Στη Νότιο-Ανατολική Ασία, το HLA-DQB1*02 είναι μεν συχνό (>5% του πληθυσμού) αλλά η νόσος εξακολουθεί να είναι σπάνια, καθώς η διαίτα βασίζεται στο ρύζι. Σχετικά συχνή αιτία χρόνιας διάρροιας αποτελεί η ασθένεια στο Ιράν, το Ιράκ και το Κουβέιτ καθώς πολλές από αυτές τις χώρες έχουν κατά κεφαλήν κατανάλωση σιταριού που κατατάσσεται μεταξύ των υψηλότερων στον κόσμο (> 150 kg ανά άτομο ανά έτος). Ο πληθυσμός χωρών όπως το Ιράν, το Ισραήλ, η Σαουδική Αραβία και η Τουρκία έχουν επίσης υψηλή συχνότητα του HLA-DQB1 * 02 (Lionetti, 2014).

Η αναλογία διαγνωσμένων /μη διαγνωσμένων ασθενών επίσης υπολογίζεται 1/7. Παρά την αύξηση του δείκτη υποψίας για την ασθένεια αλλά και την βελτίωση των διαγνωστικών μέσων, πολλά περιστατικά παραμένουν αδιάγνωστα. Για να περιγράψει τον επιπολασμό της κοιλιοκάκης ο Richard Logan το 1991 διατύπωσε την θεωρία του «παγόβουνου». Σε ευρωπαϊκής προέλευσης πληθυσμούς, ο επιπολασμός της νόσου φαίνεται να είναι ~0,5-1% του γενικού πληθυσμού. Αυτές οι περιπτώσεις είναι το ορατό μέρος του παγόβουνου της κοιλιοκάκης. Για κάθε ένα όμως διαγνωσμένο περιστατικό κοιλιοκάκης ~5-10 περιστατικά παραμένουν αδιάγνωστα (σιωπηλή κοιλιοκάκη, λανθάνουσα, ήπιες εκδηλώσεις, απουσία συμπτωμάτων). Αυτές οι περιπτώσεις αποτελούν το βυθισμένο τμήμα του παγόβουνου (West, 2007).

2.3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες για να ερμηνευθεί η παθοφυσιολογία της κοιλιοκάκης. Μία από τις πρώτες θεωρίες που υποστηρίχθηκαν είναι η θεωρία της ανεπάρκειας ενζύμων. Σύμφωνα με αυτήν, η ατελής πέψη της γλουτένης λόγω ανεπαρκούς δραστηριότητας των πεπτικών ενζύμων οδηγεί

στην παραγωγή τοξικών πεπτιδίων. Αυτά τα πεπτίδια διαπερνούν τον εντερικό βλεννογόνο, προκαλώντας βλάβες στα κύτταρα των λαχνών και επηρεάζοντας την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών. Η ελλιπής διάσπαση της γλουτένης καθιστά τα πεπτίδια αυτά ανοσογόνα, πυροδοτώντας μια ανοσολογική αντίδραση. Μια άλλη θεωρία προτείνει ότι οι γλυκοπρωτεΐνες που παράγονται στο έντερο μπορεί να υποστούν παθολογική γλυκοζυλίωση. Αυτό οδηγεί σε αντίδραση της λεκτίνης μεταξύ της γλουτένης και των κυττάρων των λαχνών στο λεπτό έντερο. Οι λεκτίνες, οι οποίες είναι πρωτεΐνες που δεσμεύουν υδατάνθρακες, αλληλοεπιδρούν με το ανοσοποιητικό σύστημα, προκαλώντας φλεγμονώδεις αντιδράσεις που οδηγούν σε βλάβη του εντερικού βλεννογόνου. Επιπρόσθετα, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως οι ιοί (π.χ., ο εντερικός αδενοϊός 12), έχουν προταθεί ως πιθανές αιτίες. Η λοίμωξη από έναν τέτοιο ιό μπορεί να πυροδοτήσει μια αυτοάνοση αντίδραση και να επηρεάσει τη φυσιολογική λειτουργία του εντέρου, καθιστώντας το πιο επιρρεπές σε ανοσολογικές αντιδράσεις κατά της γλουτένης (Dunne, 2020).

Το πρωταρχικό γεγονός στην παθογένεση της βλάβης της κοιλιοκάκης, είναι η μη φυσιολογική διαπερατότητα που αφορά τα γλιαδινικά πεπτίδια. Για την ερμηνεία της τοξικότητας στη γλουτένη, επικρατέστερη στις ημέρες μας είναι η ανοσογενετική θεωρία, σύμφωνα με την οποία, όταν ευαισθητοποιημένα στην γλουτένη T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα του εντερικού βλεννογόνου αναγνωρίσουν το σύμπλεγμα γλιαδινικού αντιγόνου—μορίου HLA τάξης II, διεγείρουν αντιδράσεις επιβραδυνόμενης κυτταρικής υπερευαισθησίας. Στις θέσεις εισόδου του αντιγόνου συρρέουν ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα, που εκκρίνουν κυτταροκίνες, δραστικές βιοαμίνες και πεπτίδια που βλάπτουν άμεσα ή έμμεσα το εντερικό επιθήλιο. Συμμετέχουν επίσης μηχανισμοί χυμικής ανοσίας (Caio, 2019).

Το μέγεθος της ανοσολογικής απόκρισης στη γλιαδίνη ποικίλλει μεταξύ των ευαισθητοποιημένων ατόμων. Η ευαισθητοποίηση στη γλουτένη ενός γενετικά προδιατεθειμένου ατόμου οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που επάγουν ενδεχομένως διασταυρούμενες ανοσολογικές αντιδράσεις. Αυτοί οι παράγοντες είναι κατά βάση οι πρωτεΐνες των δημητριακών (σιτάρι, κριθάρι, σίκαλη). Οι πρωτεΐνες αυτές όσον αναφορά το σιτάρι ταξινομούνται σε τέσσερις τάξεις ανάλογα με τη διαλυτότητά τους: 1) τις αλβουμίνες που είναι διαλυτές στο νερό, 2) τις σφαιρίνες διαλυτές σε αλατούχο διάλυμα, 3) τις γλιαδίνες διαλυτές σε αλκοολικό διάλυμα, 4) τις γλουτενίνες αδιάλυτες σε ουδέτερο υγρό ή αλατούχο διάλυμα και αιθανόλη αλλά ιδιαιτέρως διαλυτές σε όξινα ή αλκαλικά διαλύματα. Η γλουτένη είναι το αδιάλυτο στο νερό πρωτεϊνικό συστατικό του αλεύρου των δημητριακών και συνίσταται από γλουτενίνες και γλιαδίνες. Η τοξική δράση των προϊόντων διάσπασης της γλουτένης στον εντερικό βλεννογόνο, αποτελεί την αιτία που προκαλεί την νόσο (Shan, 2002). Το γεγονός ότι η κοιλιοκάκη εμφανίζεται συχνά σε μέλη της ίδιας οικογένειας (επιπολασμός 5-15% μέσα σε οικογένειες) και σε μονοζυγωτικούς διδύμους (ποσοστό νόσου 70-75% μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων) καθιστά φανερό ότι πρόκειται για μια νόσο με ισχυρή γενετική προδιάθεση.

Είναι σαφές ότι η κοιλιοκάκη σχετίζεται ισχυρά με συγκεκριμένα γονίδια HLA τάξης II που εντοπίζονται στον DQ τόπο πάνω στο χρωμόσωμα 6p21.3. Η παρουσία ειδικών αλληλίων στον HLA DQ τόπο φαίνεται να είναι απαραίτητη, αν και όχι ικανή, για την φαινοτυπική έκφραση της νόσου. Τα HLA-DQ2 -DQ8 ετεροδιμερή είναι παρόντα σχεδόν σε όλα τα άτομα που έχουν διαγνωσθεί με κοιλιοκάκη. Το 90-95% των ασθενών με κοιλιοκάκη εκφράζουν DQ2(αλληλία DQA1*05/DQB1*02) ενώ το 5% εκφράζουν DQ8 (αλληλία DQA1*03/DQB1*0302). Από την άλλη πλευρά, η κοιλιοκάκη αναπτύσσεται μόνο σε ένα μικρό ποσοστό ατόμων που εκφράζουν τα DQ2. Τα HLA-DQ2 αλληλία είναι συνήθη στους Ευρωπαίους και εκφράζονται στο 25% έως 30% του γενικού πληθυσμού (Liu, 2014). Μελέτες έχουν δείξει ότι η ομοζυγωτία για το HLA DQ2 αυξάνει την προδιάθεση για την νόσο αλλά και για τις επιπλοκές αυτής. Ενδιαφέρουσα επίσης είναι η παρατήρηση ότι η κοιλιοκάκη είναι σπάνια στους Ιάπωνες όπου και τα DQ αλληλία που σχετίζονται με τη νόσο είναι επίσης σπάνια, στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Τα HLA τάξης II μόρια εκφράζονται πάνω στην επιφάνεια των αντιγόνο- παρουσιαστικών κυττάρων όπου μπορούν να συνδέσουν και ακολούθως να παρουσιάσουν «ξένα» πεπτίδια, που συναντούν στο εξωκυττάριο περιβάλλον. Τα πεπτίδια που συνδέονται με τα DQ2 ή DQ8 στην περίπτωση της κοιλιοκάκης θεωρείται ότι είναι τα πλούσια σε γλουταμίνη/ προλίνη πεπτίδια που απομένουν μετά την εντερική πέψη της διαιτητικής «γλουτένης». Στα πεπτίδια «γλουτένης» γενικώς απουσιάζουν τα αρνητικά φορτισμένα αμινοξέα τα οποία και προτιμώνται για σύνδεση με τα σχετιζόμενα με τη νόσο DQ2 και DQ8 ετεροδιμερή και , όταν δεν υπάρχει σύνδεση, είναι απίθανο να ενεργοποιήσουν τα σχετιζόμενα με τη νόσο CD4 T κύτταρα (Caio,2019).

Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη αναπτύσσουν αυτοαντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης. Η ιστική τρανσγλουταμινάση, έναντι της οποίας κατευθύνονται τα αντισώματα, μπορεί να απαμινώσει την γλουταμίνη, μετατρέποντας την στο αρνητικά φορτισμένο γλουταμικό οξύ. Έτσι μπορεί να συνδεθεί πια με το HLA DQ2 ,μόριο που συνδέεται εκλεκτικά με αρνητικά φορτισμένα μόρια. Στην πραγματικότητα, τα μοτίβα δέσμευσης πεπτιδίων των DQ2 και DQ8 προβλέπουν προτίμηση για αρνητικά φορτία στις θέσεις αγκύρωσης των συνδεδεμένων πεπτιδίων. Το DQ2 έχει μια προτίμηση για αρνητικά φορτισμένα κατάλοιπα στις θέσεις P4, P6 και P7, ενώ το DQ8 έχει προτίμηση για αρνητικά φορτισμένα κατάλοιπα στις θέσεις αγκύρωσης P1 , P4 και P9.

Στην παθογένεια της κοιλιοκάκης φαίνεται να εμπλέκονται τόσο η χυμική όσο και η κυτταρική ανοσολογική απόκριση στην γλιαδίνη και τις ανάλογες προλαμίνες. Υπάρχει μια μεγάλη αύξηση των B- κυττάρων που παράγουν ανοσοσφαιρίνες στο λεπτό έντερο των πασχόντων από κοιλιοκάκη. Επίσης μετά την σύνδεση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων με βοηθητικά (CD4+) T λεμφοκύτταρα ενεργοποιείται η Th1 αλλά και η Th2 ανοσολογική απάντηση (Stamnaes,2015). Στην Th1 απάντηση κυριαρχεί η έκκριση IFN γ και η έκφραση της IL15 με διήθηση του εντερικού

βλεννογόνου από λεμφοκύτταρα και άλλα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος που τελικά καταλήγει σε απόπτωση των εντεροκυττάρων, καταστροφή του επιθήλιου των λαχνών και υπερπλασία των κρυπτών. Από την άλλη, στην Th2 απάντηση παράγονται IL-4,5,6,10 και TGF-β. Παράλληλα ενεργοποιείται η χυμική ανοσία και η παραγωγή αυτοαντισωμάτων (έναντι της ιστικής τρανσγλουταμίνωσης, anti-tTG, και έναντι της γλιαδίνης, anti-AGA) με τελικό αποτέλεσμα την ατροφία των λαχνών (Caio,2019). Όπως γίνεται αντιληπτό η παθοφυσιολογία της κοιλιοκάκης είναι αρκετά σύνθετη και πολυδιάστατη, με πολλές θεωρίες να προσπαθούν να εξηγήσουν τους μηχανισμούς που οδηγούν στη νόσο. Η περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό μπορεί μελλοντικά να συμβάλει στην ανάπτυξη νέων θεραπειών και στρατηγικών πρόληψης της νόσου.

2.4.ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η κοιλιοκάκη μπορεί να εκδηλωθεί με ποικίλες μορφές. Αυτές κατά βάση είναι : 1) η κλασσική (τυπική κλινική εικόνα δυσαπορρόφησης, παθολογική βιοψία, θετικός ορολογικός έλεγχος), 2) η άτυπη (μόνο εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου), 3) η σιωπηλή (ασυμπτωματικοί ασθενείς, παθολογική βιοψία, θετικός ορολογικός έλεγχος), 4) η λανθάνουσα (φυσιολογική αρχιτεκτονική λαχνών αρχικά, υπό δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, ανάπτυξη ατροφίας λαχνών αργότερα), 5) η δυνητική (φυσιολογική βιοψία αρχικά, θετικός ορολογικός έλεγχος, αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης τυπικής νόσου) και 6) η ανθεκτική (σοβαρή συμπτωματική εντεροπάθεια που δεν ανταποκρίνεται σε 6μηνη αυστηρή δίαιτα ελεύθερη γλουτένης) (Farell,2002). Οι κλινικές εκδηλώσεις της ασθένειας μπορεί να επηρεάσουν το πεπτικό αλλά και άλλα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Στην βρεφική και την αρχή της παιδικής ηλικίας η κλινική εικόνα της νόσου χαρακτηρίζεται από χρόνια υποτροπιάζουσα διάρροια, κοιλιακό άλγος με συνοδό διάταση της κοιλιακής χώρας, ανορεξία, εμέτους και μη ικανοποιητική ανάπτυξη.(Ciclitira, 1999)

Στους ενήλικες οι κλινικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης ποικίλουν πολύ από ασθενή σε ασθενή. Επειδή τα περισσότερα συμπτώματα προέρχονται από την εντερική δυσαπορρόφηση, αυτά δεν είναι ειδικά, αλλά μοιάζουν με συμπτώματα που παρουσιάζονται και σε άλλες διαταραχές που προκαλούν δυσαπορρόφηση. Πολλοί ενήλικες ασθενείς λοιπόν παρουσιάζονται με συμπτώματα από το γαστρεντερικό όπως είναι η διάρροια, η στεατόρροια, ο μετεωρισμός και η απώλεια βάρους. Συχνά αιτιώνται αδυναμία, καταβολή και ανορεξία. Η διάρροια είναι συνήθως ασυνεχής. Επίσης αφθώδης στοματίτιδα είναι δυνατόν να εμφανιστεί (Caio,2019).

Πολλοί ασθενείς με κοιλιοκάκη όμως παρουσιάζονται και με συμπτώματα που δεν παραπέμπουν άμεσα στο γαστρεντερικό. Αυτά τα εξωεντερικά συμπτώματα και κλινικά ευρήματα, συχνά είναι το αποτέλεσμα δυσαπορρόφησης των θρεπτικών ουσιών και είναι δυνατόν να αφορούν σε όλα τα

συστήματα. Καθώς όπως επισημάνθηκε τα συμπτώματα είναι πολλές φορές μη ειδικά, η διάγνωση της ασθένειας αποτελεί συχνά πρόκληση για τον κλινικό γιατρό. Συγκεκριμένα, η ανεύρεση μιας ανεξήγητης ήπιας μακροκυτταρικής αναιμίας με μια επίμονα χαμηλή τιμή φυλλικού οξέος ή η ύπαρξη σιδηροπενικής αναιμίας που δεν ανταποκρίνεται στην χορήγηση σιδήρου θα πρέπει να είναι ένδειξη για περαιτέρω διερεύνηση προς την κατεύθυνση της κοιλιοκάκης. Άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις, εκτός της αναιμίας, αποτελούν τα οστικά κατάγματα, η οστεοπόρωση, οι αρθραλγίες, το χαμηλό ανάστημα, η καθυστέρηση της ήβης, η υπογονιμότητα και οι καθ'έξιν αποβολές, τα ψυχιατρικά σύνδρομα, όπως η σχιζοφρένεια και η κατάθλιψη, οι διάφορες νευρολογικές καταστάσεις, όπως η περιφερική νευροπάθεια, η αταξία και η επιληψία, η υποπλασία της αδαμαντίνης και του οδοντικού σμάλτου, η θρομβοκυττάρωση, η τρανσαμινασαιμία, η αλωπεκία και δερματολογικές εκδηλώσεις όπως η θυλακιάδης υπερκεράτωση και η ερπητοειδής δερματίτιδα (Caio,2019).

Η ερπητοειδής δερματίτιδα είναι μια σαφώς περιγεγραμμένη νοσολογική οντότητα, που εμφανίζεται ως κνησμώδες, φυσαλιδώδες εξάνθημα, κλασικά στις εκστατικές επιφάνειες του σώματος. Τα εξανθήματα συχνά είναι οδυνηρά, μπορεί να προκαλέσουν ερεθισμό και φλεγμονή και στη συνέχεια να αφήσουν υπέρχρωση και ουλή. Αν και η κοιλιοκάκη και η ερπητοειδής δερματίτιδα μοιάζουν σαν δύο ξεχωριστές κλινικές οντότητες, εντούτοις μοιράζονται όχι μόνο όμοιο γενετικό υπόβαθρο και παθοφυσιολογία, αλλά και την ίδια εντερική ιστοπαθολογία, η οποία ανταποκρίνεται σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Χαρακτηριστικά, παρόλο που οι ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα δεν έχουν συχνά γαστρεντερικά συμπτώματα ή στοιχεία δυσαπορρόφησης, σχεδόν όλοι έχουν ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις του λεπτού εντέρου (García, 2021).

2.5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της κοιλιοκάκης βασίζεται σε έναν συνδυασμό κλινικών, ορολογικών και ιστοπαθολογικών δεδομένων. Τα εργαστηριακά ευρήματα ποικίλουν ανάλογα με την έκταση και τη βαρύτητα της εντερικής βλάβης. Ο συνήθης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, η εξέταση των κοπράνων και ο ακτινολογικός έλεγχος μπορεί να είναι μη φυσιολογικοί, αλλά σπάνια παρέχουν μια ειδική διάγνωση, επειδή όμοια παθολογικά ευρήματα μπορεί να ανευρεθούν και σε ασθενείς με άλλα νοσήματα που προκαλούν εντερική δυσαπορρόφηση. Οι δοκιμασίες ανίχνευσης των ειδικών για την νόσο αντισωμάτων σε συνδυασμό με τη βιοψία λεπτού εντέρου είναι πιο ακριβείς εξετάσεις.

Σήμερα τα ορολογικά τεστ που χρησιμοποιούνται όχι μόνο για την διάγνωση ασθενών με πιθανή κοιλιοκάκη, αλλά και για τον έλεγχο τόσο της ανταπόκρισης όσο και της συμμόρφωσης στην θεραπεία, είναι: τα αντι-ενδομυσίου αντισώματα (EMA IgA/IgG), τα αντισώματα εναντίον της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (Ttg IgA/IgG) και τα αντιγλιαδινικά αντισώματα (AGA IgA/IgG).

Πίνακας 2 : Ευαισθησία και ειδικότητα των σχετιζόμενων με την κοιλιοκάκη αντισωμάτων

Antigen	Antibody type	Sensitivity, % (range)	Specificity, % (range)
Gliadin	IgA	85 (57–100)	90 (47–94)
	IgG	80 (42–100)	80 (50–94)
Endomysium	IgA	95 (86–100)	99 (97–100)
	IgG	80 (70–90)	97 (95–100)
Tissue transglutaminase	IgA	98 (78–100)	98 (90–100)
	IgG	70 (45–95)	95 (94–100)
Deamidated gliadin peptide	IgA	88 (74–100)	90 (80–95)
	IgG	80 (70–95)	98 (95–100)

Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019 Jun;7(5):583-613. doi: 10.1177/2050640619844125. Epub 2019 Apr 13. PMID: 31210940; PMCID: PMC6545713.

Τα AGA IgA και IgG στοχεύουν έναντι της γλιαδίνης που είναι βασικό συστατικό της γλουτένης. Δυστυχώς τόσο η ευαισθησία όσο και η ειδικότητά τους είναι πολύ χαμηλές με αποτέλεσμα να υπάρχουν πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Τα EMA IgA στοχεύουν εναντίον λείων μυϊκών κυττάρων του συνδετικού ιστού. Η αναφερόμενη ειδικότητα και ευαισθησία τους φτάνει το 97-100% και 86-100% αντίστοιχα. Κατά συνέπεια, ενώ τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι σπάνια, η διάγνωση της νόσου μπορεί να διαφύγει αν χρησιμοποιήσουμε τα EMA σαν μόνο διαγνωστικό εργαλείο. Τα Ttg IgA με τη σειρά τους ανιχνεύονται με μέθοδο που είναι φθηνότερη, πιο εύκολη, πιο ευαίσθητη, αλλά λιγότερο ειδική από την μέθοδο ανίχνευσης των EMA (Al-Toma,2019). Γίνεται εύκολα αντιληπτό λοιπόν πως μολονότι τα ορολογικά τεστ είναι πολύ χρήσιμα στο screening ασθενών, η βιοψία σε πολλές περιπτώσεις είναι απαραίτητη για την ενίσχυση της διάγνωσης.

Κατά τη διενέργεια της βιοψίας πρέπει να λαμβάνονται 3-4 βιοψίες από την δεύτερη ή καλύτερα από την τρίτη μοίρα του δωδεκαδάκτυλου. Η ιστολογική εικόνα της κοιλιοκάκης χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων, φλεγμονώδη διήθηση του χορίου, υπερπλασία των κρυπτών και ατροφία των λαχνών του εντέρου. Ο Marsh ήταν ο πρώτος που διατύπωσε την άποψη πως υπάρχει μια αλληλουχία γεγονότων στον εντερικό βλεννογόνο κατά την διάρκεια της νόσου με τελική κατάληξη την ατροφία των λαχνών (MARSH, 1992) . Η κατά Marsh ταξινόμηση περιλαμβάνει 5 στάδια, ξεκινώντας από το στάδιο 0 μέχρι το στάδιο 4. Ως στάδιο 0 ορίζεται ο φυσιολογικός βλεννογόνας. Η βλάβη τύπου 1 (διηθητική) κατά Marsh αντιστοιχεί σε φυσιολογική αρχιτεκτονική του βλεννογόνου με λεμφοκυτταρική όμως διήθηση της επιθηλιακής στιβάδας των λαχνών (αριθμός της τάξης άνω των 40 λεμφοκυττάρων προς 100 επιφανειακά εντεροκύτταρα

θεωρείται σημαντική αύξηση.) Στην βλάβη σταδίου 2 (υπερπλαστική) διατηρείται η αρχιτεκτονική των λαχνών, υπάρχει όμως αυξημένος αριθμός ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων και υπερπλασία των κρυπτών. Ο τύπος 3 (καταστροφικός) αποτελεί την τυπική βλάβη της κοιλιοκάκης όπου εμφανίζεται και ατροφία των λαχνών. Τέλος η βλάβη τύπου 4 περιγράφει ένα σπάνιο ιστολογικό εύρημα που χαρακτηρίζεται από ένα επίπεδο ατροφικό βλεννογόνο, απόρροια της χρόνιας φλεγμονής και θεωρείται πως σηματοδοτεί μια μη αντιστρεπτή βλάβη. Ένα τροποποιημένο σύστημα ταξινόμησης κατά Marsh που περιλαμβάνει στάδια από 0 μέχρι IIIc έχει δημιουργηθεί για διαγνωστικούς σκοπούς προκειμένου να διαφοροποιείται ο βαθμός έκτασης της ατροφίας των λαχνών του εντερικού βλεννογόνου (ήπια, αξιοσημείωτη και καθολική) και χρησιμοποιείται ευρέως για την ιστοπαθολογική ταξινόμηση της κοιλιοκάκης (Oberhuber, 2000). Πρέπει να αναφερθεί σε αυτό το σημείο πως η ατροφία των λαχνών και η ενδοεπιθηλιακή λεμφοκυττάρωση δεν είναι αποκλειστικά ευρήματα της κοιλιοκάκης. Άλλα αίτια εντεροπάθειας μπορεί να είναι επίσης υπεύθυνα και αυτά είναι: η λοιμώδης γαστρεντερίτιδα, η βακτηριδιακή υπερανάπτυξη, η δυσανεξία στη λακτόζη, η λαμβλίαση, η νευρογενής ανορεξία, η ισχαιμική εντερίτιδα, η φυματίωση, η νόσος Crohn, η υπογαμμασφαιριναιμία, η τροπική κοιλιοκάκη, η νόσος Whipple, το κολλαγονώδες sprue, η αυτοάνοση εντεροπάθεια, η δυσανεξία στην σόγια, το σύνδρομο Zollinger-Ellison, το εντερικό λέμφωμα, η ιογενής ανοσοανεπάρκεια, και άλλες καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας (Ciclitira, 1999).

Επειδή πάνω από το 98% των ατόμων με κοιλιοκάκη έχουν τον απλότυπο HLA τάξης II DQ2 ή DQ8, η τυποποίηση για αυτούς τους απλότυπους είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τους ασθενείς όπου τα αποτελέσματα της βιοψίας είναι ασαφή ή ο ορολογικός έλεγχος είναι αρνητικός ή για όσους ασθενείς βρίσκονται ήδη σε μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Τα άτομα που δεν έχουν τους απλότυπους HLA-DQ2 ή HLA-DQ8 είναι απίθανο να έχουν κοιλιοκάκη (Kaukinen, 2002).

2.6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η μόνη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου είναι η αυστηρή και δια βίου δίαιτα χωρίς γλουτένη, δηλαδή δίαιτα που δεν περιλαμβάνει σιτάρι, σίκαλη, κριθάρι. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να απαιτούνται συμπληρώματα βιταμινών και μετάλλων, εφόσον η διατροφή είναι ελλιπής σε θρεπτικά συστατικά. Αρκετές είναι οι τροφές που περιέχουν γλουτένη, εξίσου όμως πολλές είναι και αυτές που δεν περιέχουν γλουτένη. Βάσει ευρωπαϊκής νομοθεσίας οι κατασκευαστές τροφίμων είναι υποχρεωμένοι πλέον να αναγράφουν εάν ένα προϊόν περιέχει γλουτένη. Υιοθετώντας τη δίαιτα χωρίς γλουτένη, ίσως χρειαστεί αρκετός χρόνος για πλήρη αποκατάσταση (έως 2 χρόνια). Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς αρχίζουν να νιώθουν καλύτερα ήδη από την πρώτη ή τη δεύτερη εβδομάδα της θεραπείας (Caio, 2019).

2.7.ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗΣ ΜΕ ΆΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Πολλές παθολογικές καταστάσεις παρουσιάζουν συσχέτιση με την κοιλιοκάκη .Πέρα από την ερπητοειδή δερματίτιδα που προαναφέρθηκε, αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, είναι μερικά μόνο από τα νοσήματα όπου η συχνότητα της κοιλιοκάκης είναι σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή του γενικού πληθυσμού. Για παράδειγμα ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I προσεγγίζει το 3% έως 8% . Αλλά και μερικές καταστάσεις παρατηρούνται συχνότερα στους ασθενείς με κοιλιοκάκη όπως η εκλεκτική ανεπάρκεια της IgA η οποία παρατηρείται έως και δέκα φορές συχνότερα στους ασθενείς με κοιλιοκάκη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Collin,1992). Άλλες καταστάσεις για τις οποίες η συσχέτιση είναι σαφής είναι το σύνδρομο Sjogren , η μικροσκοπική κολίτιδα , το σύνδρομο Down, η IgA νεφροπάθεια. Πιθανή είναι η συσχέτιση της κοιλιοκάκης με καταστάσεις όπως η συγγενής καρδιοπάθεια, η υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα, η σαρκοείδωση, η κυστική ίνωση, η ινώδης κυψελιδίτιδα, η πνευμονική αιμοσιδήρωση, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ιδιαίτερα η ελκώδης κολίτιδα, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η σκληρυντική_χολαγγεΐτιδα, η νόσος του Addison, η πολυμυοσίτιδα, η μυασθένεια Gravis, η σχιζοφρένεια αλλά και ο Σ.Ε.Λ. (Farrell, 2002).

Η συσχέτιση ανάμεσα στην κοιλιοκάκη και τα αυτοάνοσα νοσήματα θεωρείται ότι οφείλεται σε μια κοινή γενετική προδιάθεση (HLA αλληλία) και σε έναν κοινό ανοσολογικό μηχανισμό. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που υποστηρίζουν τον ρόλο της γλουτένης ως αιτιολογικού παράγοντα για τα αυτοάνοσα νοσήματα. Μερικά στοιχεία δείχνουν ότι ο επιπολασμός των αυτοάνοσων νοσημάτων σχετίζεται στενά με τη διάρκεια έκθεσης στη γλουτένη (δηλαδή την ηλικία διάγνωσης της κοιλιοκάκης) . Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός πως τα παιδιά που διαγιγνώσκονται πριν από την ηλικία των 2 ετών δεν έχουν αυξημένη συχνότητα αυτοάνοσων νοσημάτων.(Ventura,1999). Επιπλέον, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν υψηλό ποσοστό οργανοειδικών αντισωμάτων κατά τη διάγνωση σε σύγκριση με αυτούς που ακολουθούν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης . Τα αντισώματα που σχετίζονται με το διαβήτη και τον θυρεοειδή μπορεί να εξαφανιστούν όταν τα παιδιά με κοιλιοκάκη συμμορφώνονται στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης (Ventura ,2000). Πολλά αυτοάνοσα νοσήματα επίσης μπορεί να βελτιωθούν με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, συμπεριλαμβανομένων των νευρολογικών, των καρδιολογικών και των νεφρικών διαταραχών.

3. ΣΚΟΠΟΣ

Ο Σ.Ε.Λ. και η κοιλιοκάκη αποτελούν δύο νοσολογικές οντότητες που έχουν μελετηθεί αρκετά από την ιατρική κοινότητα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Τα τελευταία χρόνια με βάση τα αποτελέσματα κλινικών μελετών και επιστημονικών ερευνών που έρχονται στο φως, ο επιπολασμός και των δυο φαίνεται να παρουσιάζει αυξητική τάση σε παγκόσμια κλίμακα. Αναζητώντας στη βιβλιογραφία υπάρχουν όλο ένα και περισσότερα δεδομένα που θέτουν τον ισχυρισμό ότι οι ασθενείς με Σ.Ε.Λ. παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα κοιλιοκάκης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, παραμένει ασαφές αν αυτή η παρατήρηση αντικατοπτρίζει μια πραγματική συνύπαρξη ή αν οφείλεται σε άλλους παράγοντες.

Στην παρούσα περιγραφική ανασκόπηση θα ερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ κοιλιοκάκης και Σ.Ε.Λ. Βασικό ερευνητικό ερώτημα είναι να αναζητηθεί με βάση τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα κατά πόσο υπάρχει σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της νόσου ανάμεσα στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Τυχόν θετική συσχέτιση θα μπορούσε να ρίξει φως σε πιθανές κοινές παθογενετικές οδούς μεταξύ των δύο νοσημάτων, καθώς και στις γενετικές ή περιβαλλοντικές παραμέτρους που ενδεχομένως επιδρούν στην ανάπτυξή τους. Η αναγνώριση κοινών μηχανισμών ή παραγόντων κινδύνου θα μπορούσε να βοηθήσει σημαντικά στη διάγνωση αλλά και στη διαχείριση των ασθενών αυτών.

Επιπλέον, εφόσον ανευρεθεί συσχέτιση θα αξιολογηθεί το κατά πόσο αυτή αφορά τον Σ.Ε.Λ. με τρόπο ειδικό ή ανευρίσκεται και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.

Τέλος, θα γίνει προσπάθεια αξιολόγησης της ανάγκης ελέγχου για κοιλιοκάκη ασθενών με Σ.Ε.Λ. σε έλεγχο ρουτίνας και πιθανή αναζήτηση εκείνων των ασθενών με υψηλότερο ρίσκο για εμφάνιση της νόσου. Η αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου για κοιλιοκάκη μπορεί να είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη για την πρόληψη επιπλοκών και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Η παρούσα μελέτη επιχειρεί συνολικά να αναδείξει τη σημασία της διεπιστημονικής προσέγγισης στην κατανόηση και διαχείριση της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με Σ.Ε.Λ., προσδιορίζοντας τα βήματα που απαιτούνται για μελλοντική έρευνα και κλινικές εφαρμογές.

4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ – ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Για τη συγκεκριμένη περιγραφική ανασκόπηση ερευνήθηκαν βιβλιογραφικά δεδομένα από πηγές στο διαδίκτυο. Πιο συγκεκριμένα έγινε αναζήτηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων "pubmed", "scopus" και "google scholar". Προκειμένου να εξαχθεί η σχετιζόμενη με την παρούσα έρευνα

πληροφορία χρησιμοποιήθηκαν ως λέξεις αναζήτησης – λέξεις κλειδιά οι όροι «systemic lupus erythematosus », «celiac disease», «coeliac disease», «celiac disease or coeliac disease and systemic lupus erythematosus» και «celiac disease or coeliac and autoimmune diseases». Μελετήθηκαν όλοι οι τύποι άρθρων που είχαν δημοσιευθεί από 1 Ιανουαρίου 1982 μέχρι 1 Οκτωβρίου 2024 και είχαν θεματολογία σχετική με την έρευνά μας. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στα βιβλιογραφικά δεδομένα των τελευταίων δέκα ετών (2014 και μεταγενέστερα). Δυο αξιολογητές έκριναν ανεξάρτητα τα αποτελέσματα αναζήτησης. Ο κάθε ένας ξεχωριστά ανασκόπησε τίτλους και περιλήψεις άρθρων με σκοπό να αναγνωρίσει εκείνα που θα ήταν κατάλληλα να ελεγχθούν με περισσότερη ακρίβεια σε πλήρες κείμενο. Διαφωνίες σχετικά με τα άρθρα που τελικά συμπεριελήφθησαν στη συγκεκριμένη περιγραφική ανασκόπηση επιλύθηκαν μετά από συζήτηση μεταξύ τους. Σε περιπτώσεις που δεν ήταν αυτό εφικτό επιστρατεύτηκε και τρίτος αξιολογητής. Οι βιβλιογραφικές αναφορές των άρθρων που κρίθηκαν ως κατάλληλα για αξιολόγηση σε πλήρες κείμενο, ερευνήθηκαν ξεχωριστά για τυχόν επιπλέον δημοσιεύσεις σχετικές με το αντικείμενο έρευνας που ενδεχομένως δεν προέκυψαν από τις βάσεις δεδομένων με βάση τις ανωτέρω λέξεις αναζήτησης – λέξεις κλειδιά.

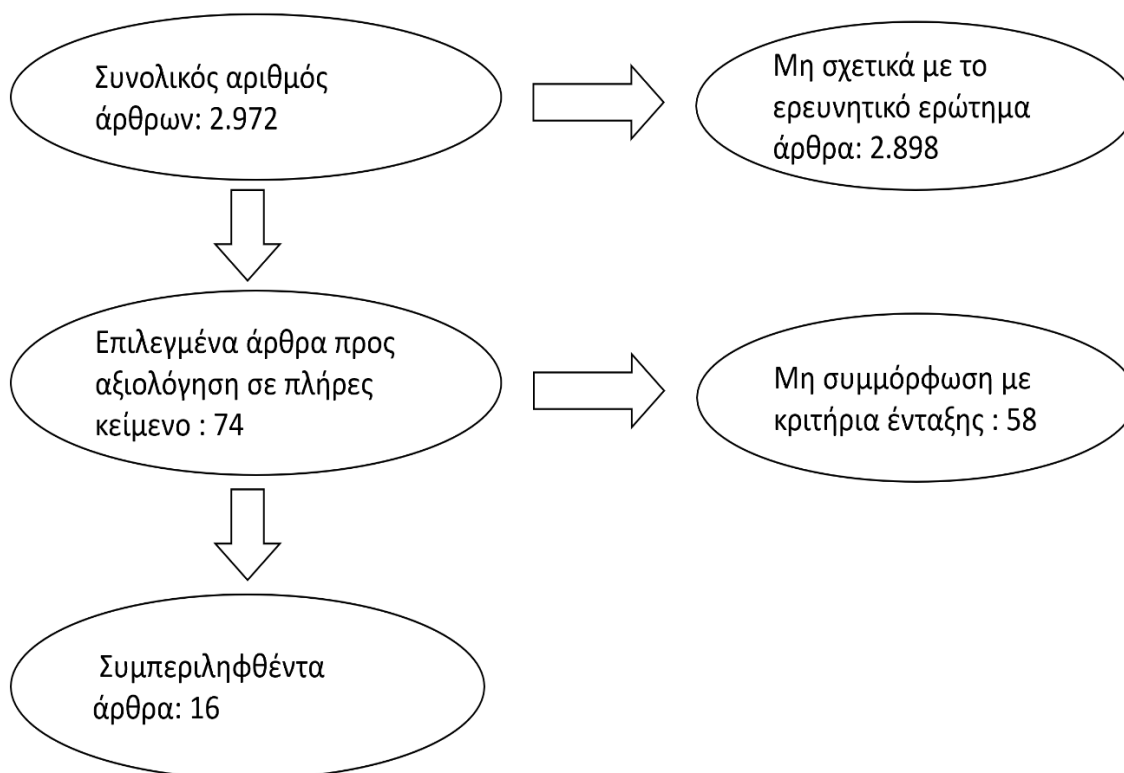
4.1. Κριτήρια ένταξης – αποκλεισμού

Στην συγκεκριμένη περιγραφική ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν μελέτες που ερεύνησαν τον επιπολασμό της κοιλιοκάκης στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Ως βασικά κριτήρια ένταξης ορίστηκαν: 1) ο επιπολασμός της ιστολογικά επιβεβαιωμένης κοιλιοκάκης στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ , 2) ο επιπολασμός των αυτοαντισωμάτων της κοιλιοκάκης στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Σε πρώτο στάδιο μελετήθηκε ο επιπολασμός της ιστολογικά επιβεβαιωμένης νόσου στους ασθενείς αυτούς. Ξεχωριστά μελετήθηκε ο επιπολασμός των αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με την εμφάνιση της κοιλιοκάκης στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Ειδικότερα εξετάστηκαν τα εξής αυτοαντισώματα: τα αντι-ενδομυσίου αντισώματα (EMA), τα αντισώματα εναντίον της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (Ttg) και τα αντιγλιαδινικά αντισώματα (AGA). Αναφορικά με τη διάγνωση του Σ.Ε.Λ. συμπεριελήφθησαν μελέτες στις οποίες η διάγνωση των ασθενών έγινε με βάση τα διεθνή κριτήρια ταξινόμησης για τον Σ.Ε.Λ. Πιο συγκεκριμένα η διάγνωση του Σ.Ε.Λ. τεκμηριώθηκε είτε με βάση τα κριτήρια του American College of Rheumatology (A.C.R.) , είτε με βάση τα κριτήρια των Systemic Lupus International Collaborating Clinics (S.L.I.C.C.) , είτε ακόμα με βάση τα κριτήρια από την European Alliance of Associations for Rheumatology (E.U.L.A.R.) Επίσης συμπεριελήφθησαν μελέτες στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς που έφεραν τη διάγνωση του Σ.Ε.Λ. και παρακολουθούνταν από ειδικευμένες ρευματολογικές κλινικές νοσοκομείων . Συμμετέχοντες οποιασδήποτε ηλικίας , τόσο παιδιά όσο και ενήλικες δεν αποκλείστηκαν από την παρούσα ανασκόπηση. Επίσης δεν τέθηκε κάποιος περιορισμός όσον αφορά τη γλώσσα. Ωστόσο κρίθηκε σκόπιμο μεμονωμένες κλινικές

περιπτώσεις, σειρές κλινικών περιπτώσεων, επιστολές προς την σύνταξη και μελέτες που δεν παρέχουν δεδομένα σχετικά με το βασικό ερευνητικό ερώτημα να μην συμπεριληφθούν.

4.2. Εξαγωγή δεδομένων

Τα ακόλουθα δεδομένα συλλέχθηκαν για κάθε μελέτη: 1) όνομα του πρώτου συγγραφέα, 2) έτος, 3) χώρα, 4) επιπολασμός της κοιλιοκάκης στο γενικό πληθυσμό κάθε χώρας, 5) αριθμός συμμετεχόντων σε κάθε μελέτη, 6) αριθμός γυναικών, 7) μέσος όρος ηλικίας, 8) αριθμός ασθενών με ιστολογικά επιβεβαιωμένη κοιλιοκάκη, 9) αριθμός ασθενών που υποβλήθηκε σε βιοψία, 10) ιστολογική ταξινόμηση, 11) αριθμός ασθενών με θετικά αυτοαντισώματα για κοιλιοκάκη, 12) ποσοστό ασθενών με θετικά αυτοαντισώματα, 13) ποσοστό ασθενών με ιστολογικά επιβεβαιωμένη κοιλιοκάκη και 14) διαγνωστικά κριτήρια στα οποία βασίστηκε η διάγνωση των ασθενών με Σ.Ε.Λ. Τα ανωτέρω δεδομένα εξήχθησαν ανεξάρτητα από δύο αξιολογητές. Στη συνέχεια τοποθετήθηκαν σε κοινή βάση δεδομένων με τη βοήθεια ηλεκτρονικού προγράμματος (Microsoft Excel -XP Professional Edition).



Εικόνα 1 Διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής των άρθρων που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε αυτή τη μελέτη ανασκόπησης ελέγχθηκαν τίτλοι και περιλήψεις από συνολικά 2.972 δημοσιευμένα άρθρα. Από τα ανωτέρω, 74 άρθρα αξιολογήθηκαν ως κατάλληλα για περαιτέρω έλεγχο σε πλήρες κείμενο. Ο σχετικός έλεγχος ανέδειξε 16 άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια και συμπεριελήφθησαν στην εξαγωγή και επεξεργασία δεδομένων, με ομόφωνη απόφαση των αξιολογητών (Aikawa, 2012; AlEnzi, 2020; Ben Abdelghani, 2012; Elhami, 2018; Linzmeyer, 2020; Marai, 2004; Picceli, 2013; Rensch, 2001; Sahin, 2019; Shamseya, 2020; Soltani, 2021; Rodriguez, 2014; Bizaro, 2003; Caio, 2018; Gheita, 2012; Mader, 2003). Τα υπόλοιπα 58 άρθρα με κοινή απόφαση των αξιολογητών αποκλείστηκαν καθώς δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης που ορίστηκαν για τη συγκεκριμένη εργασία. (εικόνα 1)

5.1. Επιπολασμός της κοιλιοκάκης (ιστολογικά επιβεβαιωμένης) στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ.

Συνολικά 12 άρθρα παρείχαν δεδομένα σχετικά με αποτελέσματα βιοψιών στα πλαίσια της διάγνωσης της κοιλιοκάκης. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών με Σ.Ε.Λ που συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες ήταν 1314 άτομα. Στην πλειονότητά τους (9/12) ο αριθμός των ασθενών με ΣΕΛ ήταν ≥ 100 . Από τους 1314 ασθενείς, τουλάχιστον οι 979 ήταν γυναίκες . Σε 3 μελέτες δεν υπήρχαν δεδομένα για τον αριθμό των γυναικών - ανδρών που συμμετείχαν. Ωστόσο σε κάθε μελέτη, όπως και στο συνολικό αριθμό των δεδομένων που υπήρχαν, είναι σαφής η υπεροχή του γυναικείου φύλου. Από τις 12 μελέτες που συμπεριελήφθησαν, μόνο 9 μελέτες κατέγραψαν περιπτώσεις ασθενών με ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση κοιλιοκάκης. Στις υπόλοιπες 3 μελέτες παρόλο που οι οροθετικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία στο σύνολό τους (με εξαίρεση 2 που αρνήθηκαν την ενδοσκόπηση) δεν καταγράφηκαν ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση. Επιπλέον σημειώνεται ότι ενώ και στις 12 μελέτες που συμπεριελήφθησαν η διάγνωση της κοιλιοκάκης χαρακτηρίζεται ως ιστολογικά επιβεβαιωμένη, εντούτοις μόνο 5 εξ αυτών παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την ιστολογική ταξινόμηση κατά Marsh, που καταγράφεται ως σταδίου 2 ή 3. Συμπερασματικά ανάμεσα σε 1314 ασθενείς με Σ.Ε.Λ., η διάγνωση της κοιλιοκάκης επιβεβαιώθηκε με βιοψία σε 17 ασθενείς, δίνοντας εκτιμώμενο ποσοστό επιπολασμού 1,2 % της νόσου στους ασθενείς αυτούς.

Είναι αξιοσημείωτο ότι ανά μελέτη παρατηρείται μεγάλη απόκλιση όσον αφορά τον επιπολασμό της ιστολογικά επιβεβαιωμένης νόσου με εύρος που κυμαίνεται από 0% μέχρι 7,6%. Ο επιπολασμός της

νόσου στο γενικό πληθυσμό είναι επίσης διαφορετικός ανά μελέτη με εύρος που κυμαίνεται από 0,2% μέχρι 1,3% χωρίς να υπάρχει πάντα αντιστοιχία στα ποσοστά. Για παράδειγμα ενώ η Σαουδική Αραβία παρουσιάζει το υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης της νόσου στο γενικό πληθυσμό (1,3%) , εντούτοις το ποσοστό ιστολογικά επιβεβαιωμένης διάγνωσης στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ από την μελέτη της Σαουδική Αραβίας είναι μηδενικό. Αντιθέτως ενώ η Τυνησία παρουσιάζει το χαμηλότερο ποσοστό συχνότητας της νόσου στο γενικό πληθυσμό (0,2%), το ποσοστό της ιστολογικά επιβεβαιωμένης κοιλιοκάκης ανάμεσα στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ είναι το δεύτερο μεγαλύτερο (4,2%) μετά την Χιλή (7,6%).

Με βάση τη γεωγραφική κατανομή, όσον αφορά την Βόρεια Αφρική που εκπροσωπείται με 2 μελέτες, 7 ασθενείς διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη από τους συνολικά 124 ασθενείς με ΣΕΛ, δίνοντας εκτιμώμενο ποσοστό επιπολασμού 5,6 %. Όσον αφορά την Ασία και πιο συγκεκριμένα την περιοχή της Μέσης Ανατολής που αντιπροσωπεύεται με 3 μελέτες, 4 ασθενείς διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη από τους συνολικά 345 ασθενείς με ΣΕΛ, δίνοντας εκτιμώμενο ποσοστό επιπολασμού 1,15%. Ομοίως για την Ευρώπη που εκπροσωπείται με 2 μελέτες, 2 ασθενείς διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη από τους 200 ασθενείς με ΣΕΛ, δίνοντας εκτιμώμενο ποσοστό επιπολασμού 1%, και κατά αντιστοιχία για την Νότια Αμερική που εκπροσωπείται με 4 μελέτες, από τους 542 ασθενείς , 4 διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη, δίνοντας εκτιμώμενο ποσοστό επιπολασμού 0,7 %. Σχετικά με τη βόρεια Αμερική εκπροσωπείται από μόλις 1 μελέτη με 103 ασθενείς από τους οποίους κανείς δεν έφερε ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση κοιλιοκάκης . Συνοψίζοντας , με βάση τα ανωτέρω το υψηλότερο ποσοστό συχνότητας της νόσου συναντάται στην βόρεια Αφρική με ποσοστό 5,6%, ακολουθεί η μέση Ανατολή με ποσοστό 1,15%, στη συνέχεια η Ευρώπη με ποσοστό 1% και τέλος ή Νότια Αμερική με ποσοστό 0,7%.

5.2. Επιπολασμός των αυτοαντισωμάτων της κοιλιοκάκης στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ.

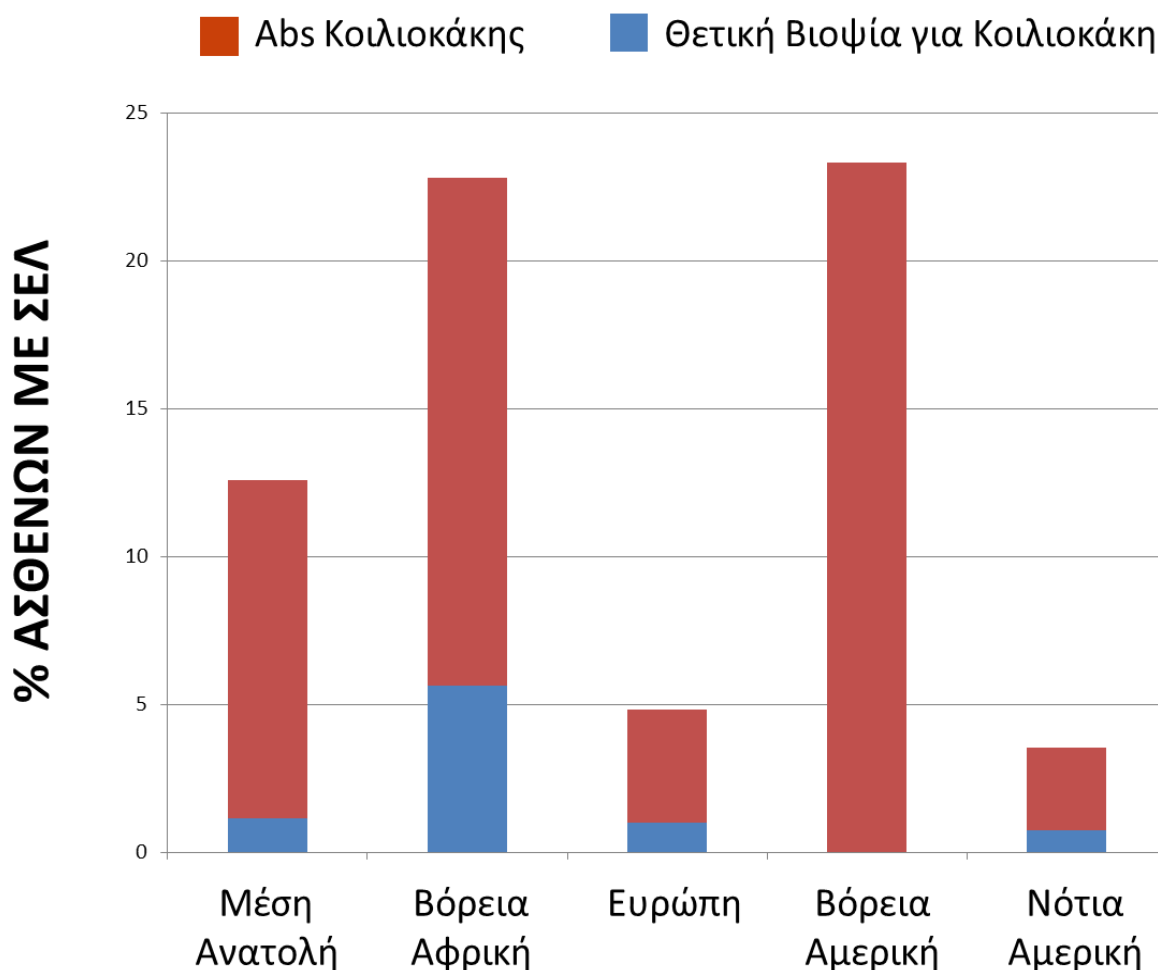
Πέρα από την συχνότητα της ιστολογικά επιβεβαιωμένης κοιλιοκάκης στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ., εξετάστηκε και η συχνότητα των αυτοαντισωμάτων (TTG, EMA και AGA) που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη στους εν λόγω ασθενείς. Ως οροθετικοί ορίστηκαν οι ασθενείς που ήταν θετικοί για οποιοδήποτε από τα 3 ανωτέρω αντισώματα. Δεν κατέστη δυνατόν να προσδιοριστεί με ασφάλεια τι μέρος του συνόλου των συμμετεχόντων σε κάθε μελέτη παρουσίαζε θετικότητα για κάθε αντίσωμα ξεχωριστά αλλά ούτε και οι τίτλοι των αντισωμάτων. Δεδομένα συλλέχτηκαν από 15 μελέτες. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών με Σ.Ε.Λ υπολογίστηκε στα 1189 άτομα. Από τους 1189 ασθενείς , τουλάχιστον οι 789 ήταν γυναίκες. Σε 4 μελέτες πάλι δεν υπήρχε αναφορά στον αριθμό των γυναικών-

ανδρών που συμμετείχαν . Ωστόσο και σε αυτή την περίπτωση είναι σαφές ότι, συνολικά και ανά μελέτη, υπερτερούν οι γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Ανάμεσα στους 1189 ασθενείς με Σ.Ε.Λ, οι 122 βρέθηκαν θετικοί για κάποιο από τα ανωτέρω αυτοαντίσωμα. Δίνοντας εκτιμώμενο ποσοστό επιπολασμού 10,2%. Αποκλείοντας μελέτες που ανέφεραν ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό και σε μέγιστη απόσταση από τις υπόλοιπες μελέτες (ποσοστό θετικότητας >20%), από τους 991 ασθενείς συνολικά, οι 58 ανευρίσκονται θετικοί για κάποιο αυτοαντίσωμα, δίνοντας εκτιμώμενο ποσοστό επιπολασμού 5,8%. Ακόμα και με αυτόν τον περιορισμό αν και παρατηρείται σημαντική μείωση, το ποσοστό παραμένει αρκετά υψηλό.

Όπως και στην περίπτωση της ιστολογικά επιβεβαιωμένης νόσου, παρατηρείται μεγάλη απόκλιση της ανεύρεσης των αυτοαντισωμάτων της κοιλιοκάκης μεταξύ των διαφορετικών μελετών, με εύρος που κυμαίνεται από 1% μέχρι 60% χωρίς πάλι να ακολουθεί σε όλες τις περιπτώσεις την συχνότητα της νόσου στο γενικό πληθυσμό. Για παράδειγμα ποσοστό 29,2% (το τρίτο υψηλότερο) των ασθενών με Σ.Ε.Λ από τη μελέτη της Τυνησίας παρουσιάζει θετικότητα σε κάποιο από τα αυτοαντίσωμα της κοιλιοκάκης με ποσοστό επιπολασμού της νόσου στο γενικό πληθυσμό 0,2% (το χαμηλότερο)

Με βάση τη γεωγραφική κατανομή, όσον αφορά την Βόρεια Αφρική που εκπροσωπείται με 3 μελέτες, από τους συνολικά 134 ασθενείς με Σ.Ε.Λ, 23 από αυτούς ανευρέθηκαν θετικοί για κάποιο αυτοαντίσωμα της κοιλιοκάκης, δίνοντας εκτιμώμενο ποσοστό επιπολασμού 17,1%. Όσον αφορά την Ασία και πιο συγκεκριμένα την περιοχή της Μέσης Ανατολής που αντιπροσωπεύεται με 5 μελέτες, από τους συνολικά 456 ασθενείς , 52 από αυτούς ανευρέθηκαν θετικοί για κάποιο αυτοαντίσωμα, δίνοντας εκτιμώμενο ποσοστό επιπολασμού 11,4 %. Ομοίως για την Ευρώπη που εκπροσωπείται με 3 μελέτες, από τους 235 ασθενείς, 9 ανευρέθηκαν θετικοί για κάποιο αυτοαντίσωμα, δίνοντας αντίστοιχα εκτιμώμενο ποσοστό επιπολασμού 3,8 %, και κατά αναλογία για την Νότια Αμερική που εκπροσωπείται με 3 μελέτες, από τους 261 ασθενείς, 14 ανευρέθηκαν θετικοί για κάποιο αυτοαντίσωμα, δίνοντας εκτιμώμενο ποσοστό επιπολασμού 5,3 %. Σχετικά με τη Βόρεια Αμερική εκπροσωπείται από μόλις 1 μελέτη με 103 ασθενείς από τους οποίους 24 ανευρέθηκαν θετικοί για κάποιο αυτοαντίσωμα , δίνοντας εκτιμώμενο ποσοστό επιπολασμού 23,3 %. . Συνοψίζοντας , με βάση τα ανωτέρω το υψηλότερο ποσοστό επιπολασμού συναντάται στην Βόρεια Αμερική με ποσοστό 23,3% . Εντύπωση προκαλεί το γεγονός πως παρόλο που καταγράφεται το υψηλότερο ποσοστό επιπολασμού όσον αφορά τα αντισώματα συγκριτικά με τις υπόλοιπες γεωγραφικές περιοχές, εντούτοις το ποσοστό ασθενών με ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση είναι μηδενικό. Ακολουθεί στην δεύτερη θέση η βόρεια Αφρική με ποσοστό 17,1%. Στη συνέχεια έπεται η Ασία και πιο συγκεκριμένα η περιοχή της μέσης ανατολής με ποσοστό 11,4% , με την νότια Αμερική να ακολουθεί με ποσοστό 5,3 % και στην τελευταία θέση βρίσκεται η Ευρώπη με ποσοστό 3,8%. Σημειώνεται πως

στην περιοχή της Ευρώπης καταγράφηκε υψηλότερο ποσοστό ιστολογικά επιβεβαιωμένης νόσου από ότι στην Λατινική Αμερική, με τη σειρά να είναι αντίστροφη για τις 2 τελευταίες θέσεις.



Εικόνα 2. Ποσοστά ασθενών με ΣΕΛ που είναι θετικοί σε αντισώματα και βιοψία εντέρου για κοιλιοκάκη ανά γεωγραφική περιοχή.

5.3 Επιπολασμός διάγνωσης «κοιλιοκάκης» σε ασθενείς με Σ.Ε.Λ.

Αξίζει να γίνει αναφορά σε 2 ακόμα μελέτες που δεν συμπεριελήφθησαν στην ανωτέρω ανάλυση καθώς δεν παρείχαν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τα προς αναζήτηση δεδομένα. Ωστόσο κρίθηκε σκόπιμο να περιγραφούν εξαιτίας κυρίως του μεγάλου δείγματος ασθενών που αυτές περιελάμβαναν.

Όσον αφορά την πρώτη, πρόκειται για μελέτη από το Ισραήλ στην οποία συμμετείχαν 5018 ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Τα δεδομένα που η συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάζει προέρχονται από την επιδημιολογική ανάλυση των πληροφοριών που απέσπασαν από το εθνικό σύστημα συνταγογράφησης του Ισραήλ.

Με βάση τα αποτελέσματα, 0,8% των ασθενών αυτών έφεραν τη διάγνωση της κοιλιοκάκης, υψηλότερο ποσοστό συγκριτικά με τον επιπολασμό της νόσου στο Ισραήλ για τον γενικό πληθυσμό που υπολογίστηκε μόλις στο 0,2% (Dahan, 2016).

Σχετικά με την δεύτερη, πρόκειται για Ιταλική μελέτη με 516 ασθενείς με ιστορικό Σ.Ε.Λ. με παρακολούθηση σε κέντρο αναφοράς, από την οποία προέκυψε ότι 1,72% των ασθενών αυτών έφεραν τη διάγνωση της κοιλιοκάκης, ποσοστό υψηλότερο συγκριτικά με το 0,6% που αποτελεί τον επιπολασμό της νόσου στο γενικό πληθυσμό. (Bartoloni, 2019)

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με στόχο τη διερεύνηση της συσχέτισης της κοιλιοκάκης και του Σ.Ε.Λ, η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση μελέτησε τον επιπολασμό της ιστολογικά επιβεβαιωμένης κοιλιοκάκης στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. καθώς και τον επιπολασμό των αυτοαντισωμάτων της κοιλιοκάκης στους ασθενείς αυτούς. Σε σύνολο 1314 ασθενών με Σ.Ε.Λ, ο επιπολασμός της ιστολογικά επιβεβαιωμένης νόσου υπολογίστηκε 1,2%. Παρομοίως σε σύνολο 1189 ασθενών με Σ.Ε.Λ, ο επιπολασμός των αυτοαντιωμάτων της κοιλιοκάκης υπολογίστηκε 10,2%. Ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε παγκόσμιο επίπεδο υπολογίζεται στο 0,7% για την αποδεδειγμένη με βιοψία νόσο και στο 1,4% για την βασιζόμενη σε ορολογικό έλεγχο νόσο. Ασφαλώς πρέπει να ληφθεί υπόψιν σε όλες τις περιπτώσεις, ότι η επίπτωση της κοιλιοκάκης ποικίλει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και την γεωγραφική περιοχή (Singh, 2018). Ωστόσο βάσει των δεδομένων που προκύπτουν φαντάζει πιθανή η υπόθεση ότι σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με Σ.Ε.Λ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν κοιλιοκάκη.

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που συνδέουν τα δύο νοσήματα, όπως αναλύθηκε ανωτέρω είναι πολυσύνθετοι και δεν έχουν πλήρως κατανοηθεί. Τα γονίδια HLA HLA-B8 και HLA-DR3 φαίνεται να είναι κοινά μεταξύ των ασθενών με κοιλιοκάκη και μεταξύ των ασθενών με Σ.Ε.Λ. και μπορεί να παίζουν ρόλο, ανεξάρτητα ή συνεργικά, στην παθοφυσιολογία των δύο ασθενειών (Zhernakova, 2013). Το αλληλόμορφο HLA-DR3 ανευρίσκεται συχνά μαζί με το αλληλόμορφο DQ2, το οποίο παρατηρείται στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με κοιλιοκάκη. Επιπλέον, εκτιμάται ότι 2 στους 3 ασθενείς με Σ.Ε.Λ φέρουν τα αλληλόμορφα HLA-DR2 ή HLA-DR3 (Graham, 2007). Επιπλέον, η ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας μέσω υποδοχέων που εκφράζονται κυρίως στα μακροφάγα και στα δενδριτικά κύτταρα, των λεγόμενων Toll-Like Receptors (TLRs) καθώς και η επακόλουθη παραγωγή ιντερφερόνης θα μπορούσε εν δυνάμει να αποτελεί μέρος ενός κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού μεταξύ κοιλιοκάκης και Σ.Ε.Λ. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι TLRs παρουσιάστηκαν ως πιθανοί γενετικοί παράγοντες στην αιτιολογία της

κοιλιοκάκης εξαιτίας του πιθανού ρόλου τους στην αλληλεπίδραση μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή και ορισμένων εξωτερικών παραγόντων, όπως οι ιογενείς λοιμώξεις και το εντερικό μικροβίωμα. (Talipova, 2022). Οι πιο εκτενώς μελετηθέντες TLRs σχετικά με την παθογένεια της κοιλιοκάκης φαίνεται να είναι οι TLR2 και TLR4, αλλά τα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τον ακριβή ρόλο τους παραμένουν περιορισμένα. Οι TLRs συνδέονται επίσης με τη ρύθμιση των B κυττάρων όσον αφορά την παθοφυσιολογία του Σ.Ε.Λ., ειδικά οι TLR7 και TLR9. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα στο συγκεκριμένο πεδίο προκειμένου να κατανοηθούν πλήρως οι μεταβλητές αυτής της συνάρτησης (Wen, 2023).

Τέλος, αξίζει αναφοράς το γεγονός ότι σε υγιείς μάρτυρες με υψηλούς τίτλους ANA, αντισώματα που ανευρίσκονται θετικά σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με Σ.Ε.Λ, παρατηρήθηκε υπερέκφραση ενός γονιδίου που κωδικοποιεί το αυτοαντιγόνο της τρανσγλουταμινάσης 2. (Li, 2011) Σαφώς, αυτή η διαπίστωση θα μπορούσε να ερμηνευθεί ως άλλη μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ της κοιλιοκάκης και του Σ.Ε.Λ

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μελέτη μεντελιανής τυχαιοποίησης σε πληθυσμό 5201 ασθενών με Σ.Ε.Λ και 1973 ασθενών με κοιλιοκάκη που δημοσιεύτηκε τον Αύγουστο του 2023 (Wang, 2023). Τέτοιου είδους μελέτες έχουν ως στόχο να υποδείξουν την αιτιώδη σχέση μεταξύ έκθεσης και αποτελέσματος, χρησιμοποιώντας μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (single nucleotide polymorphism -SNP). Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί του DNA ή αλλιώς πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου, όπως προαναφέρθηκε αποτελούν γενετικές διαφοροποιήσεις στο ανθρώπινο γονιδίωμα που ανάλογα με την θέση τους είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε διαφορετική δομή και έκφραση γονιδίων. Αξιοποιώντας λοιπόν τον νόμο κληρονομικότητας του Μέντελ, με βάση τον οποίο τα γονίδια των γονέων κληρονομούνται τυχαία στους απογόνους, η συγκεκριμένη μεθοδολογία προσομοιώνει τις αιτιώδεις σχέσεις μεταξύ έκθεσης και αποτελέσματος και ως εκ τούτου, τα τελευταία χρόνια έχει αναδειχθεί σε ισχυρό εργαλείο στον τομέα της έρευνας. Η συγκεκριμένη μελέτη λοιπόν ισχυρίζεται ότι ο Σ.Ε.Λ (έκθεση) μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκης (αποτελεσμα) και μάλιστα αυξημένο κίνδυνο παρουσιάζουν οι ασθενείς με τους ακόλουθους πολυμορφισμούς : 1) rs389884, μία παραλλαγή ενός μόνο νουκλεοτιδίου του γονιδίου STK19, το οποίο κωδικοποιεί μια κίνηση σερίνης/θρεονίνης , 2) rs597808, μία παραλλαγή ενός μόνο νουκλεοτιδίου του γονιδίου ATXN2, το οποίο κωδικοποιεί πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην διαδικασία της ενδοκύτταρωσης, 3) rs28361029, μία παραλλαγή ενός μόνο νουκλεοτιδίου, που δεν είναι ακόμα σαφώς περιγεγραμμένη, 4) rs12524498, μία παραλλαγή ενός μόνο νουκλεοτιδίου που επίσης δεν έχει περιγραφεί επαρκώς και 5) rs6679677, μία παραλλαγή ενός μόνο νουκλεοτιδίου του γονιδίου PHTF1.

Προκειμένου να γίνει σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης, θα πρέπει να εξεταστούν οι μεθοδολογικές παράμετροι που ορίστηκαν. Αρχικά, ως

απαραίτητη συνθήκη για την διάγνωση της κοιλιοκάκης, ορίστηκε αυτή να είναι επιβεβαιωμένη με βιοψία. Στην καθημερινή κλινική πρακτική η διάγνωση της νόσου στηρίζεται στην εύρεση βλαβών που αντιστοιχούν τουλάχιστον στους τύπους 2 ή 3 στην κατά Marsh ταξινόμηση. Ομολογουμένως ο τύπος βλάβης 1 κατά Marsh αποτελεί ένα ιδιαίτερο πρόβλημα γιατί σε πολλές περιπτώσεις ερμηνεύεται αντιφατικά. Κατά αναλογία σε πολλές κλινικές μελέτες οι ασθενείς συμμετέχοντες σε αυτές, με βιοψία σταδίου 1, δεν ταξινομούνται σαν ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση κοιλιοκάκης καθώς υπάρχει η πεποίθηση ότι η ένταξη και αυτών των ασθενών οδηγεί σε υπερεκτίμηση της συχνότητας της κοιλιοκάκης. Στη συγκεκριμένη περιγραφική ανασκόπηση αν και συμπεριελήφθησαν όλες οι μελέτες στις οποίες η διάγνωση της κοιλιοκάκης χαρακτηρίστηκε ως ιστολογικά επιβεβαιωμένη, εντούτοις μόνο 5 από αυτές παρείχαν ακριβή στοιχεία σχετικά με τη σταδιοποίηση (σταδίου 2 ή 3) των ασθενών. Στον αντίποδα πολλοί ασθενείς με θετικό ανοσολογικό έλεγχο για την νόσο δεν υποβλήθηκαν σε βιοψία και επομένως ταξινομήθηκαν ως ασθενείς χωρίς κοιλιοκάκη. Αυτό ενδεχομένως θα μπορούσε να οδηγήσει σε περιπτώσεις ασθενών που διαλάθουν και υποεκτίμηση του πραγματικού επιπολασμού της νόσου.

Επιπρόσθετα των διαφορών σχετικά με την ιστολογική ταξινόμηση της κοιλιοκάκης μεταξύ των διαφορετικών μελετών, σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν και στον σχεδιασμό ελέγχου των αντισωμάτων στον υπό έρευνα πληθυσμό. Δεν περιγράφεται σε όλες τις μελέτες το ποσοστό θετικότητας ανά αντίσωμα στους ασθενείς, αλλά ούτε οι τίτλοι αυτών και το εύρος των φυσιολογικών τιμών. Με βάση τη βιβλιογραφία τα AGA αντισώματα, είναι πολύ λιγότερο ειδικά για την νόσο συγκριτικά με τα TTG και EMA. (Hill, 2005). Επιπλέον, έλεγχος για ανεπάρκεια IgA δεν πραγματοποιήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η ανεπάρκεια IgA μειώνει την ευαισθησία των αυτοαντισωμάτων για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης (Nazario, 2022). Είναι φανερό πως όλες αυτές οι παράμετροι μπορούν είτε να υποεκτιμούν είτε να υπερεκτιμούν τον πραγματικό επιπολασμό της νόσου στην εκάστοτε περίπτωση.

Επιπλέον, οι μελέτες οι οποίες συμπεριελήφθησαν καλύπτουν μια αρκετά ευρεία χρονική περίοδο (2001–2021) κατά τη διάρκεια της οποίας οι κατευθυντήριες οδηγίες για την διάγνωση της κοιλιοκάκης παρουσιάζουν διαφορές. Επίσης, τα διαγνωστικά κριτήρια για το Σ.Ε.Λ. έχουν αλλάξει κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (Petri, 2021). Αυτοί οι παράγοντες σαφώς ενδέχεται να έχουν επηρεάσει τα εξαγόμενα αποτελέσματά. Επιπρόσθετα, ο πληθυσμός ασθενών που μελετήθηκε διέφερε σημαντικά σε ηλικία, μέγεθος, εθνικότητα, γενετική συνέχεια και κληρονομικότητα, συννοσηρότητες, και ενεργότητα νόσου όσον αφορά τον Σ.Ε.Λ. Δεδομένα σχετικά με την τρέχουσα θεραπεία που ελάμβαναν οι ασθενείς για τον Σ.Ε.Λ. αναφέρονται μόνο σε τρεις μελέτες. Όλα αυτά τα

ετερογενή χαρακτηριστικά θα πρέπει να ληφθούν υπόψη προκειμένου να γίνει σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Παρατηρήθηκε διαφορά στην συχνότητα της ιστολογικά επιβεβαιωμένης κοιλιοκάκης στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ ανά γεωγραφική περιοχή, με την υψηλότερη να συναντάται στην Βόρεια Αφρική, ακολουθούμενη από την Ασία, στη συνέχεια την Ευρώπη και τέλος τη Νότια Αμερική. Είναι γνωστό ότι η καταγωγή παίζει ρόλο όχι μόνο στην ανάπτυξη αλλά και στην πρόγνωση της νόσου στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Με βάση τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα οι ασθενείς από την Αφρική, την Ανατολική Ασία, τη Νότια Ασία και τη Νότια Αμερική είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν μια πιο σοβαρή νόσο (Lewis, 2017). Αν και η ετερογένεια των ευρημάτων της παρούσας εργασίας δύναται να εξηγηθεί εν μέρει από τον σχεδιασμό η και από την επιλογή του υπό έρευνα πληθυσμού για τις διαφορετικές μελέτες, εντούτοις εύλογα γεννάται το ερώτημα αν τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού με Σ.Ε.Λ. θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη συσχέτιση μεταξύ των δύο καταστάσεων, η πιο απλά αν θα μπορούσε να παρατηρηθεί μια ισχυρότερη συσχέτιση σε ασθενείς με Σ.Ε.Λ. που έχουν πιο σοβαρή νόσο.

Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί επίσης πως η συχνότητα των αυτοαντισωμάτων της κοιλιοκάκης δεν ακολουθεί την συχνότητα της ιστολογικά επιβεβαιωμένης νόσου ανά γεωγραφική περιοχή. Το υψηλότερο ποσοστό επιπολασμού για τα αυτοαντισώματα καταγράφεται στην Βόρεια Αμερική. Είναι εντυπωσιακό ωστόσο το γεγονός ότι, αν και τα δεδομένα δείχνουν το πιο υψηλό ποσοστό παρουσίας αντισωμάτων σε σύγκριση με τις άλλες γεωγραφικές περιοχές, το ποσοστό ασθενών με ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση παραμένει μηδενικό. Η Βόρεια Αμερική στην προκειμένη περίπτωση αντιπροσωπεύεται από μία μόνο μελέτη, αυτή από τις Η.Π.Α. Επομένως δεν εκπροσωπείται επαρκώς όλη η γεωγραφική περιοχή της Βορείου Αμερικής. Σίγουρα επίσης για την ερμηνεία του αποτελέσματος θα πρέπει να αξιολογηθεί ενδελεχώς ο σχεδιασμός της μελέτης και τα κριτήρια επιλογής του υπό έρευνα πληθυσμού. Ωστόσο πρόκειται για μια μελέτη με αρκετά μεγάλο δείγμα ασθενών συγκριτικά με τις υπόλοιπες, και σίγουρα το εξαγόμενο αποτέλεσμα δεν γίνεται να αγνοηθεί.

Μια ακόμα παράμετρος που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι πως ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης στο γενικό πληθυσμό διαφέρει επίσης σημαντικά από περιοχή σε περιοχή. Στην περίπτωση που ο Σ.Ε.Λ δεν έχει κάποια επίπτωση στην εμφάνιση κοιλιοκάκης, θα ήταν αναμενόμενο ο επιπολασμός της ιστολογικά επιβεβαιωμένης νόσου στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. να ακολουθεί τον επιπολασμό στο γενικό πληθυσμό ανά χώρα. Κάτι τέτοιο ωστόσο δεν φαίνεται να συμβαίνει. Για παράδειγμα, αν και η Σαουδική Αραβία δείχνει το υψηλότερο ποσοστό επιπολασμού της νόσου στον γενικό πληθυσμό

(1,3%), το ποσοστό των ασθενών με Σ.Ε.Λ που έχουν ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση είναι μηδέν. Επομένως σύμφωνα με την συγκεκριμένη μελέτη που συμπεριέλαβε 115 ασθενείς με Σ.Ε.Λ, φαίνεται αυτοί να παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο για εμφάνιση κοιλιοκάκης. Επομένως, με βάση τη συγκεκριμένη μελέτη τίθεται το ερώτημα κατά πόσο ο Σ.Ε.Λ λειτουργεί σαν προστατευτικός παράγοντας για την εμφάνιση της κοιλιοκάκης. Αντίθετα, η Τυνησία, παρόλο που έχει το χαμηλότερο ποσοστό επιπολασμού της νόσου στον γενικό πληθυσμό (0,2%), παρουσιάζει το δεύτερο μεγαλύτερο ποσοστό ιστολογικά επιβεβαιωμένης κοιλιοκάκης στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ, το οποίο ανέρχεται σε 4,2%. Άρα σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, οι ασθενείς με Σ.Ε.Λ εμφανίζουν σχεδόν τετραπλάσιο κίνδυνο για κοιλιοκάκη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των δυο αυτών μελετών διαπιστώνουμε ότι είναι εκ διαμέτρου αντίθετα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι πρόκειται για δυο χώρες που βρίσκονται σχετικά κοντά γεωγραφικά αλλά και εθνολογικά. Σύμφωνα με το CIA World Factbook, ο πληθυσμός της Τυνησίας αποτελείται κατά 98% από Άραβες (CIA World Factbook, 2020). Ομοίως με την ιστολογικά επιβεβαιωμένη κοιλιοκάκη, οι μελέτες δείχνουν σημαντικές αποκλίσεις στον επιπολασμό των αυτοαντισωμάτων, με ποσοστά που κυμαίνονται από 1% έως 60%, χωρίς πάντοτε να αντανakλούν τον επιπολασμό της νόσου στο γενικό πληθυσμό. Για παράδειγμα, τα ποσοστά του επιπολασμού της νόσου στον γενικό πληθυσμό στην Αίγυπτο είναι 1% ενώ στην Τυνησία μόλις 0.2%. Αντίθετα, η θετικότητα σε κάποιο από τα αυτοαντισώματα που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη, βρέθηκε 10% στη μελέτη που διεξήχθη στην Αίγυπτο και 29,2% στη μελέτη που διεξήχθη στην Τυνησία.

Αυτή τη στιγμή, δεν υπάρχουν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες που να υποστηρίζουν τον έλεγχο ρουτίνας για κοιλιοκάκη στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Γαστρεντερολογίας προτείνει την διερεύνηση για κοιλιοκάκη εφόσον τα κλινικά σημεία και συμπτώματα παραπέμπουν στην ασθένεια και επί έντονης κλινικής υποψίας συστήνει τη διενέργεια βιοψίας, ανεξαρτήτως του ανοσολογικού προφίλ του ασθενή, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. (Rubio-Tapia, 2023). Ωστόσο, αναγνωρίζει ότι αυτή η εξατομικευμένη προσέγγιση μπορεί να μην είναι επαρκής για την αναγνώριση όλων των ασθενών που πάσχουν. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής, απεναντίας προτείνει τον έλεγχο για κοιλιοκάκη σε ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο διαβήτης τύπου 1, η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και τα αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος χωρίς όμως καμία ρητή αναφορά στον Σ.Ε.Λ. (Husby, 2020).

Μέσα από την αναζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία γίνεται αντιληπτό ότι η κοιλιοκάκη παρουσιάζει πιθανή συσχέτιση και με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως περιεγράφηκε ανωτέρω. Ιταλική μελέτη σε ασθενείς με ιστορικό συστηματικού αυτοάνοσου νοσήματος έδειξε ότι ανευρίσκονται θετικά TTG IgA αντισώματα στο 3% των περιπτώσεων, με τον υψηλότερο επίπολασμό (5,8 %) να παρατηρείται

στους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren (Caio, 2018) . Παρομοίως, άλλη ιταλική μελέτη εξετάζοντας τον επιπολασμό στη συστηματική σκλήρυνση , υπολογίζει ότι αυτός είναι 8%. Πιο συγκεκριμένα, οσον αφορά τον ανοσολογικό έλεγχο , θετικά TTG αυτοαντισώματα ανιχνεύθηκαν σε 5 από τους 50 ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα, αλλά μόνο σε 4 από αυτούς επιβεβαιώθηκε η διάγνωση ιστολογικά (Rosato, 2009). Συνολικά, αυτές οι μελέτες επιβεβαιώνουν την υπόθεση για αυξημένη συχνότητα της κοιλιοκάκης όσο και των σχετιζόμενων με αυτή αντισωμάτων στα αυτοάνοσα νοσήματα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Από τη συγκεκριμένη ανασκόπηση δεν προκύπτουν δεδομένα ώστε να μπορεί να γίνει σύσταση διενέργειας προληπτικού ελέγχου για κοιλιοκάκη στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Βασικό συμπέρασμα που προκύπτει είναι η τεράστια ανομοιογένεια στη μεθοδολογία και απόκλιση στα αποτελέσματα μεταξύ των διαφορετικών μελετών. Διαφαίνεται ότι ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης είναι αυξημένος σε ασθενείς με Σ.Ε.Λ. καθώς και ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάλογα με τη χώρα προέλευσης της μελέτης.

Είναι σημαντικό για τον κλινικό γιατρό να μπορεί να αναγνωρίσει τις κλινικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης καθώς πολλές από αυτές είναι κοινές και ανάμεσα στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Αν και η κοιλιοκάκη χαρακτηρίζεται κατά βάση από διάρροια, κοιλιακό άλγος και αίσθημα μετεωρισμού, μπορεί επίσης να παρουσιαστεί και με διάφορες εξωεντερικές εκδηλώσεις όπως αρθραλγίες ή εξάνθημα, που αποτελούν αρκετά κοινές εκδηλώσεις στα ρευματολογικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου και του Σ.Ε.Λ. Οι ασθενείς με Σ.Ε.Λ. επίσης είναι πιθανό να παρουσιάσουν τα προαναφερόμενα συμπτώματα, με περίπου τους μισούς από αυτούς να εμφανίζουν γαστρεντερικές διαταραχές (Soltani, 2021). Δεν είναι γνωστό σε ποιο βαθμό αυτά τα αλληλεπικαλυπτόμενα συμπτώματα ανάμεσα στις δυο ασθένειες οδηγούν σε υψηλότερο ποσοστό μη διαγνωσμένης κοιλιοκάκης μεταξύ των ασθενών με Σ.Ε.Λ. Ωστόσο κάτι τέτοιο θα μπορούσε πράγματι να συμβαίνει. Επιπλέον, είναι πιθανό τα συμπτώματα που σχετίζονται με μια υποκείμενη κοιλιοκάκη που δεν έχει ακόμα διαγνωστεί να ερμηνεύονται λανθασμένα ως ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν οι ασθενείς με Σ.Ε.Λ., με αποτέλεσμα η διάγνωση της κοιλιοκάκης να καλύπτεται και να καθυστερεί σημαντικά. Πολλοί ασθενείς με Σ.Ε.Λ. εξαιτίας της νόσου και των επιπλοκών της έχουν μειωμένη ποιότητα ζωής. Για το λόγο αυτό, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να βρίσκονται σε επαγρύπνηση προκειμένου να αναγνωρίσουν όσο το δυνατόν πιο γρήγορα σημεία και συμπτώματα στους ασθενείς αυτούς που μπορεί πιθανώς να σχετίζονται με κοιλιοκάκη.

Σε αυτό το σημείο αξίζει να γίνει αναφορά σε 2 συστηματικές ανασκοπήσεις με μετα- ανάλυση που δημοσιεύτηκαν μέσα στο 2024 και ερευνούν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ Σ.Ε.Λ. και κοιλιοκάκης.

Στην πρώτη, ο επιπολασμός της ιστολογικά επιβεβαιωμένης κοιλιοκακίας στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. υπολογίστηκε 0,7% ενώ ο επιπολασμός των αυτοαντισωμάτων υπολογίστηκε 3,7%. (Sotoodeh, 2024). Στην δεύτερη ο επιπολασμός της ιστολογικά επιβεβαιωμένης κοιλιοκακίας στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. υπολογίστηκε 1,3 % ενώ ο επιπολασμός των αυτοαντισωμάτων υπολογίστηκε 7,5%. (Beas, 2024). Όσον αφορά τη δεύτερη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, πέρα από τον Σ.Ε.Λ. μελέτησε τον επιπολασμό της κοιλιοκακίας στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren , αλλά και στο συστηματικό σκληρόδερμα, καταλήγοντας σε σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό της κοιλιοκάκης, ειδικά στους ασθενείς με σύνδρομο Sjogren σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα στους ασθενείς με σύνδρομο Sjogren, για την ιστολογικά επιβεβαιωμένη κοιλιοκάκη υπολόγισε ποσοστό επιπολασμού 5,6% , ενώ για τα αυτοαντισώματα 10,4%. Όσον αφορά τον Σ.Ε.Λ , παρατηρείται σημαντική απόκλιση στα ποσοστά στις δύο μετα-αναλύσεις τόσο για την ιστολογικά επιβεβαιωμένη νόσο όσο και για τα αντισώματα. Το γεγονός αυτό πιθανώς έχει να κάνει με τα κριτήρια επιλογής του δείγματος ασθενών και γενικότερα τη μεθοδολογία που χρησιμοποίησε η κάθε μελέτη.

Στην παρούσα φάση οι περισσότεροι ερευνητές συστήνουν τη διενέργεια ελέγχου για κοιλιοκάκη σε ασθενείς με Σ.Ε.Λ. όταν υπάρχει κλινική υποψία, με έλεγχο για ανίχνευση αντισωμάτων ακολουθούμενο στη συνέχεια από βιοψία λεπτού εντέρου σε όσους ασθενείς αναδεικνύονται θετικοί. Με βάση την παρούσα ανασκόπηση διαφαίνεται ερευνητικό κενό σχετικά με τη συσχέτιση Σ.Ε.Λ. και κοιλιοκάκης. Είναι φανερό πως περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων από διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές είναι απαραίτητο να διεξαχθούν στο μέλλον προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η συσχέτιση μεταξύ της κοιλιοκάκης και του Σ.Ε.Λ. Ενδεχομένως οι οδηγίες για προληπτικό έλεγχο κοιλιοκάκης σε ασθενείς με Σ.Ε.Λ. να πρέπει να διαφοροποιούνται ανά γεωγραφική περιοχή.

Αυτή η ανασκόπηση παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα. Για αρχή, χρησιμοποιήθηκαν 3 μεγάλες βάσεις δεδομένων "pubmed", "scopus" και "google scholar" για την αναγνώριση των μελετών που συμπεριελήφθησαν, επιτρέποντας μια ολοκληρωμένη έρευνα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικής με τα υπό εξέταση ερωτήματα. Επιπλέον, η πρώτη καταγραφή περιορίστηκε αποκλειστικά σε ιστολογικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις κοιλιοκάκης , καθώς η διάγνωση της νόσου μόνο με βάση το ανοσολογικό προφίλ των ασθενών θα μπορούσε να υπερεκτιμήσει τη πραγματική επίπτωση της νόσου. Τέλος, σε μεταγενέστερο στάδιο μελετήθηκε ξεχωριστά ο επιπολασμός των αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. ώστε να είναι εφικτή η σύγκριση με τα δεδομένα για την ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση.

Θα πρέπει ωστόσο να γίνει αναφορά και στους περιορισμούς αυτής της ερευνητικής εργασίας. Πρώτον, δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό της κοιλιοκάκης στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. από μεγάλες γεωγραφικές περιοχές ανά τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένης της Ανατολικής Ασίας, της Ωκεανίας και της υποσαχάριας Αφρικής. Δεύτερον, δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για την εθνική καταγωγή των ασθενών που συμπεριελήφθησαν σε ατομικό επίπεδο. Κατά συνέπεια τα εξαγόμενα αποτελέσματά θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή σε διαφορετικούς εθνικούς πληθυσμούς. Τρίτον, τα αποτελέσματά που προέκυψαν είναι πιθανό να υποτιμούν την πραγματική επίπτωση της κοιλιοκάκης, καθώς αρκετοί συμμετέχοντες στη μελέτη με θετικό ανοσολογικό έλεγχο για την ασθένεια δεν υπεβλήθησαν σε ενδοσκοπική εξέταση προκειμένου να ληφθεί βιοψία και επομένως κατατάχθηκαν ως ασθενείς χωρίς κοιλιοκάκη. Επίσης οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν δεν επέτρεψαν την ανάλυση περιπτώσεων κοιλιοκάκης χωρίς βιοψία, δηλαδή περιπτώσεων ασθενών που η διάγνωση της κοιλιοκάκης είχε βασιστεί στην κλινική εικόνα και τον ανοσολογικό έλεγχο. Τέλος, δεδομένα σχετικά με την ενεργότητα του Σ.Ε.Λ και την ανοσοκατασταλτική αγωγή που οι υπό μελέτη ασθενείς ελάμβαναν ήταν σπάνια στις μελέτες που επιλέχθηκαν και δεν ελήφθησαν υπόψη. Όλες αυτές οι παράμετροι θα πρέπει να συνυπολογιστούν κατά την ερμηνεία των εξαγόμενων αποτελεσμάτων.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, η παρούσα ερευνητική ανασκόπηση διαπίστωσε ότι το 1,2% των ασθενών με Σ.Ε.Λ πάσχουν από ιστολογικά επιβεβαιωμένη κοιλιοκάκη, ποσοστό το οποίο είναι υψηλότερο σε σχέση με τον επιπολασμό της νόσου στον γενικό πληθυσμό. Αυτή την στιγμή, δεν υπάρχουν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες που να υποστηρίζουν τον προσυμπτωματικό έλεγχο για κοιλιοκάκη στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. Με βάση την παρούσα ανασκόπηση διαφαίνεται ερευνητικό κενό σχετικά με τη συσχέτιση Σ.Ε.Λ. και κοιλιοκάκης. Απαιτούνται μακροχρόνιες μελέτες με περισσότερους ασθενείς προκειμένου να γίνει κατανοητή η σχέση μεταξύ των δύο νοσημάτων. Στη συνέχεια, εφόσον προκύψουν επαρκή δεδομένα θα μπορούσαν ενδεχομένως να μεταφραστούν σε ανάγκη για πρώιμο έλεγχο και θεραπεία. Ωστόσο, δεδομένου του κινδύνου υποεκτίμησης της επίπτωσης σε αυτή τη μελέτη και της κλινικής ομοιότητας μεταξύ των καταστάσεων εξαιτίας κοινών συμπτωμάτων που παρουσιάζουν, θα μπορούσε να εξεταστεί η κατά περίπτωση διενέργεια ελέγχου για κοιλιοκάκη σε ασθενείς με Σ.Ε.Λ, δηλαδή σε αυτούς τους ασθενείς με ύποπτη κλινική εικόνα ή με επιπλέον παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aikawa NE, Jesus AA, Liphaus BL, et al. Organ-specific autoantibodies and autoimmune diseases in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:126–31.
- Alarcón Riquelme, Ziegler JT, Molineros J, et al. Genome-Wide Association Study in an Amerindian Ancestry Population Reveals Novel Systemic Lupus Erythematosus Risk Loci and the Role of European Admixture. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4):932-943. doi:10.1002/art.39504.
- AlEnzi F, Yateem M, Shaikh M, et al. The value of screening for celiac disease in systemic lupus erythematosus: a single experience of a tertiary medical center. *Rheumatol Ther* 2020;7:649–56.
- Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019 Jun;7(5):583-613. doi: 10.1177/2050640619844125. Epub 2019 Apr 13. PMID: 31210940; PMCID: PMC6545713.
- Bae SC, Fraser P, Liang MH. The epidemiology of systemic lupus erythematosus in populations of African ancestry: a critical review of the "prevalence gradient hypothesis". *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(12):2091-9.
- Baechler, EC, Batliwalla, FM, Karypis, G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003
- Bartoloni E, Bistoni O, Alunno A, et al. Celiac disease prevalence is increased in primary Sjögren's syndrome and diffuse systemic sclerosis: lessons from a large multi- center study. *J Clin Med* 2019;8:540.
- Beas R, Altamirano-Farfan E, Izquierdo-Veraza D, Norwood DA, Riva-Moscoso A, Godoy A, Montalvan-Sanchez EE, Ramirez M, Guifarro DA, Kitchin E, Fischer M, Kurada S. Prevalence of celiac disease in systemic lupus erythematosus, sjogren syndrome and systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2024 Sep;56(9):1475-1482. doi: 10.1016/j.dld.2024.03.015. Epub 2024 Apr 6. PMID: 38584032.
- Ben Abdelghani K, Mouelhi L, Hriz A, et al. Systemic lupus erythematosus and celiac disease. *Jt Bone Spine* 2012;79:202–3.
- Bentham J, Morris DL, Cunninghame Graham DS, et al. Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2015;47(12):1457-1464. doi:10.1038/ng.3434.

Bertsias GK, Nakou M, Choulaki C, et al. Genetic, immunologic, and immunohistochemical analysis of the programmed death 1/programmed death ligand 1 pathway in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):207-218. doi:10.1002/art.24227.

Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, et al. Association of celiac disease with connective tissue diseases and autoimmune diseases of the digestive tract. *Autoimmun Rev* 2003;2:358–63.

Bundhun PK, Kumari A, Huang F. Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(37):e8086.

Bureš J. Historie celiakie [History of celiac disease]. *Vnitr Lek*. 2018 Summer;64(6):600-601. Czech. PMID: 30223657.

Caio G, De Giorgio R, Ursini F, et al. Prevalence of celiac disease serological markers in a cohort of Italian rheumatological patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2018;11:244–9.

Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019 Jul 23;17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z. PMID: 31331324; PMCID: PMC6647104.

Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):605-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.137. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27558659.

Ciclitira PJ. Celiac disease. In: Yamada T, Alpers D, Laine L, Owyang C, Powell D, eds. *Textbook of Gastroenterology*. (3rd edition). Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 1999:1660-1676.

Collin P, Mäki M, Keyriläinen O, Hällström O, Reunala T, Pasternack A. Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1992 May;27(5):367-71. doi: 10.3109/00365529209000089. PMID: 1529270.

Dahan S, Shor D- A, Comaneshter D, et al. All disease begins in the gut: celiac disease co- existence with SLE. *Autoimmun Rev* 2016;15:848–53

Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, Feighery C. Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Front Immunol*. 2020 Jul 8;11:1374. doi: 10.3389/fimmu.2020.01374. PMID: 32733456; PMCID: PMC7360848.

Elhami E, Zakeri Z, Sadeghi A, et al. Prevalence of celiac disease in Iranian patients with rheumatologic disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2018;11:239–43.

Farrell R, Kelly C. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8.

García C, Araya M. Dermatitis herpetiforme y enfermedad celíaca. Del intestino a la piel [Dermatitis herpetiformis and celiac disease]. *Rev Med Chil*. 2021 Sep;149(9):1330-1338. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872021000901330. PMID: 35319687.

George A, Ogunbiyi A. Systemic lupus erythematosus: a rarity in West Africa, or a yet to be investigated entity. *Lupus*. 2005;14(11):924-5.

Gheita TA, Fawzy SM, Nour El- Din AM, et al. Asymptomatic celiac sprue in juvenile rheumatic diseases children. *Int J Rheum Dis* 2012;15:220–6.

Graham RR, Ortmann W, Rodine P, Espe K, Langefeld C, Lange E, Williams A, Beck S, Kyogoku C, Moser K, Gaffney P, Gregersen PK, Criswell LA, Harley JB, Behrens TW. Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. *Eur J Hum Genet*. 2007 Aug;15(8):823-30. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201827. Epub 2007 Apr 4. PMID: 17406641.

Guerra SG, Vyse TJ, Cunninghame Graham DS. The genetics of lupus: a functional perspective. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):211. doi:10.1186/ar3844.

Han Kim, Howard X, Deshmukh H, et al. Evaluation of imputation-based association in and around the integrin- α -M (ITGAM) gene and replication of robust association between a non-synonymous functional variant within ITGAM and systemic lupus erythematosus (SLE). *Hum Mol Genet*. 2009;18(6):1171-1180. doi:10.1093/hmg/ddp007.

Hargraves MM. Discovery of the LE cell and its morphology. *Mayo Clinic proceedings*. 1969;44(9):579-99.

Harley ITW, Kaufman KM, Langefeld CD, Harley JB, Kelly JA. Genetic susceptibility to SLE: new insights from fine mapping and genome-wide association studies. *Nat Rev Genet*. 2009;10(5):285-290. doi:10.1038/nrg2571.

Harley, JB, Alarcón Riquelme, M E, Criswell, L A, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet*. 2008;40(2):204-210. doi:10.1038/ng.81.

He C F, Liu Y-S, Cheng Y-L, et al. TNIP1, SLC15A4, ETS1, RasGRP3 and IKZF1 are associated with clinical features of systemic lupus erythematosus in a Chinese Han population. *Lupus*. 2010;19(10):1181-1186. doi:10.1177/0961203310367918.

Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S25-32. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.012. PMID: 15825123.

Hu N, Qiu X, Luo Y, et al. Abnormal histone modification patterns in lupus CD4+ T cells. *J Rheumatol*. 2008;35(5):804-810. doi:08/13/046 [pii].

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J*

Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 Jan;70(1):141-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497. PMID: 31568151.

Johannes WJ Bijlsma, Eric Hachulla, José Antonio P da Silva, Frank Buttgereit, Marco A Cimmino, Frédéric Lioté, Terence O'Neill, EULAR Textbook on Rheumatic Diseases – Third Edition, Elsevier 2018

Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nature reviews Rheumatology*. 2010;6(9):538-46. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2002 Mar;97(3):695-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05471.x. PMID: 11922565.

Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 2;172(11):ITC81 ITC96. doi: 10.7326/AITC202006020. PMID: 32479157.

Kozyrev S. V., Lewén S, Reddy PMVL, et al. Structural insertion/deletion variation in IRF5 is associated with a risk haplotype and defines the precise IRF5 isoforms expressed in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1234-1241. doi:10.1002/art.22497.

Krasselt M, Baerwald C. Sex, Symptom Severity, and Quality of Life in Rheumatology. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2017

Lau CS, Yin G, Mok MY. Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus*. 2006;15(11):715-9. doi: 10.1177/0961203306072311. PMID: 17153840.

Lee H, Sugino H, Aoki C, Nishimoto N. Underexpression of mitochondrial DNA encoded ATP synthesis related genes and DNA repair genes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):R63. doi:10.1186/ar3317.

Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 1;56(suppl_1):i67-i77. doi: 10.1093/rheumatology/kew399. PMID: 27940583.

Li QZ, Karp DR, Quan J, Branch VK, Zhou J, Lian Y, Chong BF, Wakeland EK, Olsen NJ. Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther*. 2011 Mar 2;13(2):R38. doi: 10.1186/ar3271. PMID: 21366908; PMCID: PMC3132017.

Linzmeier GFA, Miyake FK, Santos T, et al. Serum immunoglobulin a deficiency and autoimmune Comorbidities: a cross-sectional study in 281 patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2020;66:752–6.

Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2014 Dec;46(12):1057-63. doi: 10.1016/j.dld.2014.08.002. Epub 2014 Sep 4. PMID: 25200477.

Liu E, Lee HS, Aronsson CA, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 2014;371:42–9

- Lood C, Amisten S, Gullstrand B, et al. Platelet transcriptional profile and protein expression in patients with systemic lupus erythematosus: Upregulation of the type I interferon system is strongly associated with vascular disease. *Blood*. 2010;116(11):1951-1957. doi:10.1182/blood-2010-03-274605
- Lu Q, Kaplan M, Ray D, et al. Demethylation of ITGAL (CD11a) regulatory sequences in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1282-1291. doi:10.1002/art.10234.
- Lupu VV, Jechel E, Mihai CM, Mitrofan EC, Lupu A, Starcea IM, Fotea S, Mocanu A, Ghica DC, Mitrofan C, Munteanu D, Salaru DL, Morariu ID, Ioniuc I. Connection between Celiac Disease and Systemic Lupus Erythematosus in Children-A Development Model of Autoimmune Diseases Starting from What We Inherit to What We Eat. *Nutrients*. 2023 May 29;15(11):2535. doi: 10.3390/nu15112535. PMID: 37299501; PMCID: PMC10255122.
- Mackay IR. Autoimmunity since the 1957 clonal selection theory: a little acorn to a large oak. *Immunology and cell biology*. 2008;86(1):67-71.
- Mader R, Adawi M, Mussel Y, et al. Celiac disease antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:S586.
- Marai I, Shoenfeld Y, Bizzaro N, et al. Iga and IgG tissue transglutaminase antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:241-4.
- Marc C. Hochberg, MD, MPH, MACP, Ellen M Gravallese, MD, Josef S. Smolen, MD, FRCP, Desiree van der Heijde, Michael E. Weinblatt, MD and Michael H. Weisman, MD, *Rheumatology*, 2-Volume Set, 8th Edition, Elsevier 2022
- MARSH MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
- Muñoz L, Lauber K, Schiller M, Manfredi A a, Herrmann M. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(5):280-289. doi:10.1038/nrrheum.2010.46.
- Nazario E, Lasa J, Schill A, Duarte B, Berardi D, Paz S, Muryan A, Zubiaurre I. IgA Deficiency Is Not Systematically Ruled Out in Patients Undergoing Celiac Disease Testing. *Dig Dis Sci*. 2022 Apr;67(4):1238-1243. doi: 10.1007/s10620-021-06939-x. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33770329.
- Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother*. 2000 Aug;54(7):368-72. doi: 10.1016/S0753-3322(01)80003-2. PMID: 10989975.
- Peterson KS, Huang JF, Zhu J, et al. Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser captured glomeruli. *J Clin Invest*. 2004;113(12):1722-1733. doi:10.1172/JCI200419139.
- Petri M, Goldman DW, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace D, Nived O, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sanchez-Guerrero J, Clarke AE, Aranow C,

Manzi S, Urowitz M, Gladman DD, Kalunian K, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Khamashta M, Jacobsen S, Buyon JP, Dooley MA, van Vollenhoven R, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim S, Inanç M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG Jr, Magder LS. Comparison of the 2019 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria With Two Sets of Earlier Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Sep;73(9):1231-1235. doi: 10.1002/acr.24263. Epub 2021 Jul 14. PMID: 32433832; PMCID: PMC10711744.

Picceli VF, Skare TL, Nisihara R, et al. Spectrum of autoantibodies for gastrointestinal autoimmune diseases in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2013;22:1150–5.

Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcon GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert review of clinical immunology*. 2017:1-16.

Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017.

Rekvig OP. SLE classification criteria: Science-based icons or algorithmic distractions - an intellectually demanding dilemma. *Front Immunol*. 2022 Sep 28;13:1011591. doi: 10.3389/fimmu.2022.1011591. PMID: 36248792; PMCID: PMC9555175.

Rensch MJ, Szyjowski R, Shaffer RT, et al. The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1113–5.

Rodríguez GR, Zazzetti F, da Representação SR, et al. Serum anti endomysial and anti transglutaminase antibodies in patients with connective tissue diseases. *Rev Med Chil* 2014;142:1510–6.

Rosato E, De Nitto D, Rossi C, Libanori V, Donato G, Di Tola M, Pisarri S, Salsano F, Picarelli A. High incidence of celiac disease in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009 May;36(5):965-9. doi: 10.3899/jrheum.081000. Epub 2009 Mar 30. PMID: 19332639.

Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, Lebwohl B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jan 1;118(1):59-76. doi: 10.14309/ajg.0000000000002075. Epub 2022 Sep 21. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2024 Jul 1;119(7):1441. doi: 10.14309/ajg.0000000000002210. PMID: 36602836.

Şahin Y, Şahin S, Adrovic A, et al. Serological screening for celiac disease in children with systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol* 2019;6:142–5.

Shamseya AM, Elsayed EH, Donia HM. Study of serology and genetics of celiac disease in patients with juvenile systemic lupus erythematosus ‘celiac in juvenile systemic lupus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:1322–7.

Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297:2275–9.

Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelly CP, Ahuja V, Makharia GK. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;16(6):823-836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29551598.

Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988 Apr;14(1):1-14. PMID: 3041483.

Soltani Z, Baghdadi A, Nejadhosseini M, et al. Celiac disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatologia* 2021;59:85–9.

Song J, Forrest N, Gordon A, Kottyan L, Mittendorf KF, Wei WQ, Ramsey-Goldman R, Walunas T, Kho A. Utilization of electronic health record data to evaluate the association of urban environment with systemic lupus erythematosus symptoms. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Jun 1;62(6):e180-e181. doi: 10.1093/rheumatology/keac647. PMID: 36383166; PMCID: PMC10234196.

Sotoodeh A, Nguyen Hoang M, Hellgren K, Forss A. Prevalence of coeliac disease in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus Sci Med*. 2024 Feb 13;11(1):e001106. doi: 10.1136/lupus-2023-001106. PMID: 38351098; PMCID: PMC10868192.

Stamnaes J, Sollid LM. Celiac disease: autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol*. 2015;27:343–52..

Tak Leung Y, Shi L, Maurer K, et al. Interferon regulatory factor 1 and histone H4 acetylation In systemic lupus erythematosus. *Epigenetics*. 2015; 10(3):191-199. doi : 10.1080/15592294.2015.1009764.

Talipova D, Smagulova A, Poddighe D. Toll-like Receptors and Celiac Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 23;24(1):265. doi: 10.3390/ijms24010265. PMID: 36613709; PMCID: PMC9820541.

Tedeschi SK, Bermas B, Costenbader KH. Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA. *Clinical immunology*. 2013;149(2):211-8

Trupin L, Tonner MC, Yazdany J, Julian LJ, Criswell LA, Katz PP, et al. The role of neighborhood and individual socioeconomic status in outcomes of systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(9):1782-8.

Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011 Dec 1;365(22):2110-21. doi: 10.1056/NEJMr1100359. PMID: 22129255.

Ugarte-Gil MF, Pons-Estel GJ, Molineros J, Wojdyla D, McGwin G, Jr., Nath SK, et al. Disease features and outcomes in United States lupus patients of Hispanic origin and their Mestizo counterparts in Latin America: a commentary. *Rheumatology*. 2016;55(3):436-40.

Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 1999 Aug;117(2):297-303. doi: 10.1053/gast.1999.0029900297. PMID: 10419909.

Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr*. 2000 Aug;137(2):263-5. doi: 10.1067/mpd.2000.107160. PMID: 10931424.

Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):365-373. doi:10.1038/nrrheum.2014.33.

Wang Q, Jia S, Lu Q, Zhao M. Systemic lupus erythematosus is associated with the risk of coeliac disease: a Mendelian randomisation study. *Autoimmunity*. 2023 Dec;56(1):2250103. doi: 10.1080/08916934.2023.2250103. PMID: 37621181.

Weile B, Cavellb, Nivenlusk, et al. Striking differences in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: A plausible explanation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:64.

Wen L, Zhang B, Wu X, Liu R, Fan H, Han L, Zhang Z, Ma X, Chu CQ, Shi X. Toll-like receptors 7 and 9 regulate the proliferation and differentiation of B cells in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2023 Feb 15;14:1093208. doi: 10.3389/fimmu.2023.1093208. PMID: 36875095; PMCID: PMC9975558.

West J, Logan RF, Hill PG, Khaw KT. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;5(1):59-62. doi: 10.1016/j.cgh.2006.10.020. PMID: 17234556.

Williams EM, Bruner L, Adkins A, Vrana C, Logan A, Kamen D, et al. I too, am America: a review of research on systemic lupus erythematosus in African-Americans. *Lupus science & medicine*. 2016;3(1):e000144.

Yuan S, Kim JH, Xu P, Wang Z. Causal association between celiac disease and inflammatory bowel disease: A two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023 Jan 4;13:1057253. doi: 10.3389/fimmu.2022.1057253. PMID: 36685511; PMCID: PMC9845610.

Zhang Z, Shi, Dawany, Kelsen, Petri, Sullivan. H3K4 tri-methylation breadth at transcription start sites impacts the transcriptome of systemic lupus erythematosus. *Clin Epigenetics*. 2016;8:14. doi:10.1186/s13148-016-0179-4.

Zhernakova A, Withoff S, Wijmenga C. Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Nov;9(11):646-59. doi: 10.1038/nrendo.2013.161. Epub 2013 Aug 20. PMID: 23959365.